

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**Gestión de riesgo en la línea de producción de polvos  
para suspensión oral a través de la aplicación de lean six  
sigma**

**TESIS**

**Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico**

**AUTORES**

**Leonardo Carranza Hueita**

**Teodoro Ronald Quispe Espíritu**

**ASESOR**

**Alfredo Castillo Calle**

**Lima – Perú**

**2015**

## DEDICATORIA

*A mi madre, quien gracias a sus  
esfuerzos y consejos es responsable de quién soy hoy.  
A mis hermanos, por su continuo aliento  
en este caminar.*

*Leonardo*

## DEDICATORIA

*A mi familia quienes por ellos soy lo que soy.  
Para mis padres por su apoyo, consejos, comprensión, amor, ayuda en los momentos  
difíciles. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi  
carácter, mi empeño, mi perseverancia, mi coraje para conseguir mis objetivos.  
A mis hermanos, por estar siempre presentes, acompañándome para poderme  
realizar.*

*Teodoro*

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. José Blanc y al Dr. Carlos Conde,  
*Por su invalorable ayuda en moldear este trabajo.*

Al Dr. Alfredo Castillo,  
*Por su comprensión, entrega y valiosos consejos a lo largo de todo el proceso.*

A mis estimados jefes,  
*Por la motivación constante entregada.*

## INDICE

RESUMEN

SUMMARY

I. INTRODUCCIÓN	01
1.1 Objetivos	02
1.1.1 Objetivo general	
1.1.2 Objetivo específicos	
II. ASPECTOS GENERALES	03
III. PARTE EXPERIMENTAL	
3.1 Definir / Inicio de gestión de riesgo	39
3.2 Medir/ Identificación de riesgo	46
3.3 Analizar/ Análisis de riesgo – Evaluación de riesgo	61
3.4 Mejora I / Control de riesgo	70
IV. RESULTADOS	
4.1 Mejora II / resultado del proceso de gestión	95
4.2 Controlar / Revisión de eventos	102
V. DISCUSIÓN	105
VI. CONCLUSIONES	107
VII. RECOMENDACIONES	108
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	113
IX. ANEXOS	118

## **RESUMEN**

En la actualidad, la gestión de riesgos de calidad es un tema de gran importancia en todas las organizaciones. Sus principios, que son eficazmente utilizados en diversos campos, también están siendo aplicados, de manera limitada, en la industria farmacéutica; a pesar de que la fabricación y la utilización de medicamentos implican algún tipo de riesgo. En la industria farmacéutica nacional es conocido que la tecnología utilizada para la fabricación de medicamentos está un poco desactualizado; por ende, los riesgos presentes, en sus distintas etapas de fabricación, pueden influir en directamente en los atributos críticos de calidad (CQA's) y en la salud del paciente. Es por esta razón que nos propusimos gestionar los riesgos presentes en las etapas de secado de excipientes y envasado de polvos para suspensión oral a través de dos metodologías: Gestión de riesgos y Lean Six sigma (Lean manufacturing, metodología DMAIC) con el objetivo de identificar, mejorar, y controlar los factores que representen desperdicios o riesgos en los procesos de secado y envasado. Los resultados obtenidos en la siguiente investigación demuestran que la utilización de herramientas Lean Six-Sigma pueden ser utilizados para la reducción o eliminación de riesgos presentes en ambientes de producción farmacéutica, mejoran la eficiencia de los procesos incrementando la disponibilidad y rendimiento de los equipos; así como, aumentan la capacidad de proceso. Estas mejoras permiten reducir los riesgos asociados a estas operaciones obteniendo un proceso más seguro y eficiente.

Palabras clave: Gestión de riesgo, Lean Manufacturing, Six-sigma, CQA's, eficiencia, disponibilidad, capacidad

## **SUMMARY**

At present, the quality risk management is a major issue in all organizations. Its principles, which are effectively used in various fields are also being applied in a limited way, in the pharmaceutical industry; although the manufacturing and use of drugs involve some risk. In the domestic pharmaceutical industry it is known that the technology used for manufacturing drugs is a bit outdated; therefore, the risks involved, at various stages of production can influence directly critical quality attributes (CQA's) and patient health. It is for this reason that we set out to manage the risks in the drying stages of excipients and packaging of powder for oral suspension through two methodologies: Risk Management and Lean Six Sigma (Lean manufacturing, DMAIC methodology) with the aim of identifying, improve, and control the factors that represent waste or risks in drying and packaging. The results obtained in the following research showing that the use of Lean Six Sigma tools can be used to reduce or eliminate risks involved in pharmaceutical production environments, improve process efficiency by increasing the availability and performance of equipment; and increase the processing capacity. These improvements can reduce the risks associated with these operations to obtain a safer and more efficient process

Keywords: risk management, Lean Manufacturing, Six Sigma, CQA's, efficiency, availability, capacity

## **I. INTRODUCCIÓN**

Es conocido que la industria farmacéutica soporta uno de los niveles más altos de regulación existentes en el ámbito nacional e internacional por el impacto que tienen sus productos en la salud humana, son utilizados para la prevención, diagnóstico, tratamiento o cura de una enfermedad o dolencia, por lo que el nivel de seguridad y eficacia son cruciales para la obtención de un resultado óptimo bajo el esquema de tratamiento adecuado. Es así que la industria farmacéutica ha sido protagonista de grandes cambios, respecto de la industria tradicional, a fin de afrontar con éxito las nuevas exigencias, siendo un factor determinante el impulso de las Agencias Reguladoras hacia la adopción de nuevas tecnologías y metodologías de producción, análisis y control destinadas a reducir el posible impacto negativo de un producto no conforme sobre la salud del paciente o usuario. La industria por su parte muestra tendencias de adopción de metodologías de trabajo usadas tradicionalmente en otros ámbitos de la producción (automotriz, aeroespacial, electrónica, etc.) que los ayuden a obtener procesos con mayores rendimientos y menores desperdicios.

En este contexto es fácil notar la existencia de una variedad de criterios entre las diferentes agencias reguladoras, siendo el marco propicio para el surgimiento de entes que intenten armonizar los distintos criterios a fin de hacerlos de uso y comprensión global con el objetivo de obtener altos estándares de seguridad, eficacia y calidad que ayuden a mejorar la salud global de la manera más eficiente posible. Las guías oficiales son de uso y aplicación voluntaria a aquellos laboratorios que poseen la intención de alcanzar altos niveles de competitividad lo que explica la tendencia mundial en su uso. El impacto en la salud del paciente se convierte, de esta manera, en la piedra angular de



los esfuerzos de los diversos protagonistas involucrados en la conservación de la salud humana.

El presente trabajo aplica la metodología de la gestión de riesgos, lean manufacturing (Manufactura esbelta) y la metodología DMAIC al interior de la industria farmacéutica, a través del análisis de los procesos de secado, mezcla y envasado de polvos para suspensión oral con el objetivo de reducir los niveles de riesgo presentes en las diferentes etapas y operaciones, así como aumentar índices de capacidad instalada y de capacidad de proceso y, a la vez, permitan obtener un producto acorde a las especificaciones de calidad establecidas.

Los resultados permitirán obtener productos más seguros a mayores niveles de producción y servir de inicio para estudios similares a realizarse posteriormente destinados a mejorar la competitividad del laboratorio farmacéutico.

## **1.1 OBJETIVOS**

### **1.1.1 OBJETIVO GENERAL**

Identificar, mejorar y controlar todos los factores de proceso que representen desperdicios o riesgos al interior de las operaciones de secado y envasado como parte del proceso de producción de polvos para suspensión.

### **1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Incrementar la eficiencia de las operaciones (OEE) en sus factores de disponibilidad y rendimiento.
2. Incrementar la capacidad de proceso.
3. Reducir los riesgos asociados a las operaciones de secado y dosificado (envasado).
4. Evitar impactos en la salud de los consumidores finales.

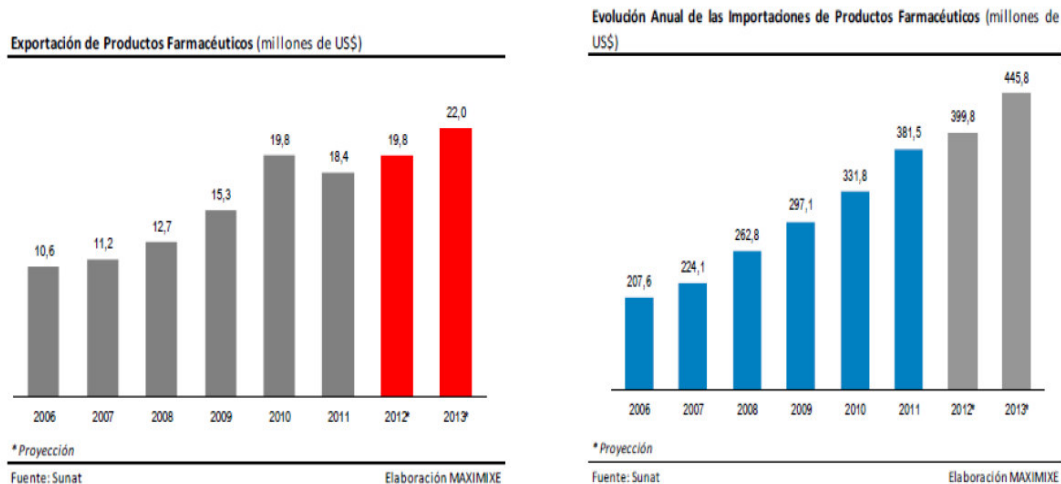
## **II. ASPECTOS GENERALES**

### **2.1 ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN ACTUAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL**

La etapa posterior al cierre de las plantas de producción pertenecientes a las industrias farmacéuticas transnacionales generó en el país una recesión de la actividad farmacéutica que, en los últimos años, ha experimentado una reversión apreciable. Actualmente la industria farmacéutica nacional posee proyecciones de crecimiento positivos relacionados principalmente al incremento de la demanda interna de medicamentos<sup>1</sup>; factor que ha conllevado a inversiones de los diferentes laboratorios para ampliar su capacidad instalada a fin de satisfacer el incremento de la demanda interna<sup>2</sup>.

#### **2.1.1 Proyecciones**

Actualmente la mayoría de laboratorios farmacéuticos nacionales participa de manera activa en las compras públicas de medicamentos y, a pesar que han logrado mantener una importante presencia en este segmento, nuevos escenarios han aparecido debido principalmente al aumento sostenido de las importaciones de medicamentos (Figura1) que han tenido efectos marcados en el desempeño general y confirma las proyecciones realizadas por DIGEMID<sup>3</sup>. Una muestra de esto es el desempeño de la producción durante el 2013, donde, a pesar de tenerse proyectado un incremento de la producción nacional de medicamentos mayor al 6%, esta experimentó un retracción del 5,7%, lo que otorga un crecimiento casi de cero con respecto del año anterior<sup>4</sup>. Sin embargo la actual situación de los laboratorios está en condiciones de poder absorber mayores niveles de producción dado que aún se mantienen porcentajes bajos de ocupación de la capacidad instalada<sup>5</sup>.



**Figura 1.** Evolución de las importaciones y exportaciones de productos farmacéuticos – DIGEMID.

### 2.1.2 Nivel de Calidad y Regulación Sanitaria

En el Perú solo 32 fabricantes de productos farmacéuticos, de un total de 374 autorizados, cuentan con certificación de Buenas Prácticas de Manufactura<sup>2</sup> (BPM), y un número aún menor corresponde a aquellos con certificación de Buenas Prácticas de Laboratorio o aquellos que buscan una acreditación de calidad tipo ISO. Esta situación enmarca una desventaja frente a objetivos de expansión regionales en mercados más competitivos y exigentes. Esta situación es el resultado de un marco normativo que permanece en una etapa de desarrollo y cuyas normas se vigilan y evalúan regularmente por el Área de Planeamiento y Desarrollo de la DIGEMID.

Actualmente el Perú cuenta con una Política Sanitaria Nacional (PSN)<sup>6</sup> y una Política Nacional de Medicamentos<sup>7</sup>, entre otras que abarcan diferentes aspectos de los productos farmacéuticos<sup>8</sup>, según se señala en la tabla 1:

**Tabla 1.** Aspectos considerados en la Ley N° 29459 de 2009 –  
Ley de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.

Aspectos de la política	Cubierto
Selección de medicamentos esenciales	<u>Si</u>
Financiación de los medicamentos	<u>Si</u>
Fijación de precios de medicamentos	<u>No</u>
Adquisición de medicamentos	<u>Si</u>
Distribución de medicamentos	<u>Si</u>
Reglamentación farmacéutica	<u>Si</u>
Farmacovigilancia	<u>Si</u>
Uso racional de los medicamentos	<u>Si</u>
Desarrollo de recursos humanos	<u>Si</u>
Investigación	<u>Si</u>
Seguimiento y evaluación	<u>Si</u>
Medicina tradicional	<u>Si</u>

### 2.1.3 Insumos para la Industria

Para la elaboración de un producto farmacéutico se requiere de ingredientes farmacéuticos activos (IFA), responsables del efecto terapéutico, y de otros denominados excipientes farmacéuticos<sup>9</sup>.

Otro componente importante de un producto farmacéutico es el material de empaque que, de acuerdo a la farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP), no debe interactuar física o químicamente con la forma farmacéutica contenida de modo tal que no afecte su seguridad, identidad, calidad o pureza<sup>10</sup>.

A pesar de los esfuerzos desplegados en la calificación de proveedores, la falta de certificación, debido al constante cambio de proveedor, motivado principalmente por razones de obtener el menor precio, ya han sido señalados en estudios realizados por Prompex<sup>1</sup>.

### 2.1.4 Desarrollo tecnológico

A pesar del bajo nivel de uso de la capacidad instalada en las plantas farmacéuticas se tiene que añadir que, muchas empresas productoras cuentan con equipos de producción con varios años de antigüedad y que por sus características propias no están interrelacionadas a los equipos utilizados en

las etapas posteriores de producción lo que genera la presencia de “cuellos de botellas” en las líneas y mucho trabajo manual entre las diferentes operaciones; sin embargo, el panorama actual ofrece oportunidades de desarrollo debido a<sup>11</sup>:

- Oportunidades de exportación (principalmente al subcontinente sudamericano).
- La ampliación de la clase media peruana y su calidad de vida.
- El incremento del gasto en salud pública por parte del Estado.

Es así que desde hace algunos años se impulsa la renovación de las líneas de producción a fin mejorar la productividad, elevar la calidad y reducir los costos de producción de los productos farmacéuticos. Así como también se viene impulsando el desarrollo de proyectos de innovación en ciencias y tecnologías farmacéuticas<sup>12</sup>.

## **2.2 TENDENCIAS INTERNACIONALES EN INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

En 2003 un artículo de análisis de la industria farmacéutica global publicado en *“The Wall Street Journal”* la presentaba con la siguiente introducción: *“La industria farmacéutica global posee un pequeño secreto: a pesar de sus inventos de nuevas drogas futuristas, sus técnicas de manufactura se encuentran muy por detrás de aquellas vistas en los fabricantes de papas fritas y de producción de jabón”*<sup>13</sup>. La cita representaba la situación vista en industrias globales donde los temas de investigación y marketing de nuevas drogas (productos farmacéuticos) primaban en desmedro del nivel de calidad en la producción en las distintas plantas.

En el otro extremo los laboratorios farmacéuticos han notado una disminución importante en el número de nuevas drogas lanzadas al mercado afectando el margen de ganancias. Por lo que ahorrar dinero a través del mejoramiento de los procesos productivos se convierte en un factor cada vez más importante dado las economías de escala que alcanzan<sup>14</sup>.

### **2.2.1 Líneas y Métodos de Producción**

Los métodos de producción en etapas separadas en la que cada unidad produce lo necesario para la siguiente estación y donde normalmente se experimentan largos periodos de espera por motivos de aprobación (Control de Calidad) o por saturación de las estaciones posteriores, van quedando de lado frente a técnicas de producción continua ya vistas en otro tipo de industrias, como por ejemplo la química, donde cada una de las fases ha sido diseñada cuidadosamente para funcionar de manera integrada con las diferentes estaciones del proceso en su totalidad con un monitoreo continuo que permite realizar las modificaciones necesarias con un retraso mínimo.

### **2.2.2 Manufactura esbelta**

Diversas herramientas utilizadas en otras industrias como la automotriz, militar o aeroespacial han demostrado ser de mucha utilidad a la industria farmacéutica, que como las demás, se ve envuelta en un proceso de mejora continua. Una de éstas es la filosofía de la Manufactura esbelta o Lean Manufacturing basada en un grupo de diferentes metodologías que se agruparon como resultado de la experiencia del desempeño de la industria japonesa. El término “Lean” en su traducción literal del inglés significa “sin grasa” por lo que la manufactura bajo esta filosofía es aquella que presenta un nivel de desperdicios y errores tan bajos como sea posible.

La división de servicios IBM (International Business Machines Corp.) en su reporte sobre la mejora del nivel de competitividad de Merck luego de adoptar su metodología de manufactura esbelta señala que a pesar de que los resultados de la investigación y desarrollo de nuevas moléculas van a ser la parte vital del negocio y el lanzamiento de nuevos productos su clave para crecer, la situación actual del mercado con mayor competencia global y un menor periodo para la exclusividad de las patentes plantea un escenario donde una mayor atención a la forma en que las operaciones son realizadas constituye un vital punto de diferenciación<sup>15</sup>.

Laboratorios transnacionales como Abbott, BBraun, Pfizer, Schering-Plough, entre otras reportan que los “préstamos” de los principios del Lean Manufacturing han permitido a la industria farmacéutica remover las actividades no productivas de valor, otorgando beneficios como<sup>16</sup>:

- a) Reducción de los tiempos de entrega.
- b) Reducción de inventarios.
- c) Aumentos del conocimiento de los procesos.
- d) Procesos más robustos.
- e) Mayor flexibilidad.

El entendimiento claro de los principios es fundamental para el éxito de un programa de implementación de Manufactura esbelta. Los 05 principios “Lean” son<sup>17</sup>:

- 1) Creación de Valor.
- 2) Flujo de Valor (Eliminación de los desperdicios).
- 3) Flujos continuos.
- 4) Sistema a Demanda (Pull).
- 5) Mejora continua.

## **2.3 EQUIPOS DE PRODUCCIÓN FARMACÉUTICA**

Los equipos de producción farmacéutica comprenden un rango amplio de aplicaciones de acuerdo a la operación en la que se les use. Los requisitos mínimos exigidos son señalados en el Capítulo XII del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura<sup>18</sup> donde se señalan requisitos como:

- Ubicación, Mantenimiento y Limpieza.
- Instalación de servicios requeridos.
- Identificación de los componentes principales y tablero de control.
- Calibración de instrumentos.

### 2.3.1 Calificación de Equipos

La forma en que se califican los equipos ha experimentado grandes cambios en los últimos años, señalándose a la Guía sobre calificación publicada por ISPE<sup>19</sup> como el inicio del cambio en la forma de pensar centrando los esfuerzos de calificación en *aquellos aspectos que pueden afectar la calidad del producto* y, finalmente, al paciente receptor de tal producto; así mismo la norma ASTM E2500-13<sup>20</sup> sostiene que esta evaluación debe ser enfocada desde el punto de vista del diseño y operación centrada en el riesgo que presentan para el paciente, entendiéndose a este como receptor final del producto elaborado en estos equipos. De esta manera todas las actividades de calificación de equipos y sistemas deben ser realizadas de manera previa al uso de estos en la producción industrial; para aquellas plantas o líneas de producción que llevan operando varios años se deberá considerar lo señalado en la guía ICH-Q8<sup>21</sup> donde se especifica que “... *los programas de mejora de procesos deberían identificar cualquier parámetro crítico de proceso que debe ser monitoreado y controlado con el objetivo de asegurar la calidad del producto*”.

Generalmente una calificación de equipos incluye actividades como:

- a) Materiales de construcción.
- b) Principios de operación.
- c) Características de diseño.
- d) Características de desempeño.
- e) Especificaciones de diseño y operación (Rangos máximos y mínimos).
- f) Las especificaciones de los procesos a desarrollarse de manera futura.
- g) Condiciones ambientales de operación.
- h) Requerimientos de servicios.

Adicionalmente a lo señalado, el borrador de la FDA sobre validación<sup>22</sup> señala la existencia de una Segunda Etapa del proceso de calificación en la cual se debe relacionar a todos aquellos elementos que envuelven al equipo, entiéndase por esto a las instalaciones, procesos de manufactura, métodos de muestreo, entrenamiento del personal, controles de proceso, etc.



### 2.3.2 Método de Determinación de Puntos Críticos

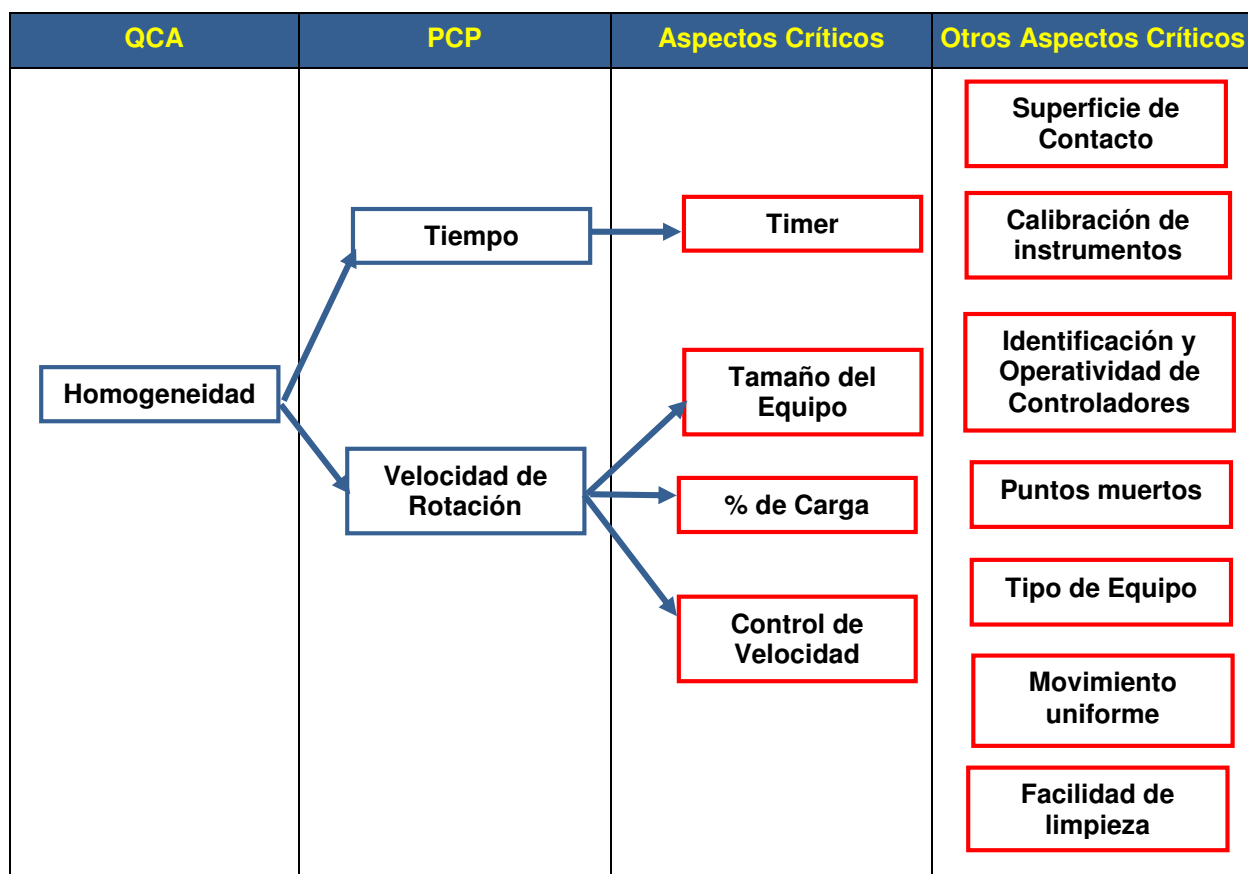
La guía publicada por ISPE<sup>23</sup> señala los elementos clave a ser aplicados con el objetivo de establecer un enfoque efectivo que centre los esfuerzos en establecer aquello que es crítico para el proceso, para el producto y para el paciente, que son:

- a) Gestión del Riesgo Basado en el Conocimiento Actual Disponible.
- b) Entendimiento y Conocimiento del Producto y del Proceso.
- c) Enfoque flexible para las Verificaciones.
- d) Enfoque en alcanzar el uso previsto de los equipos.

La valoración del riesgo señala como parte fundamental del proceso al establecimiento de los atributos críticos de calidad de manera que permitan una identificación de los parámetros críticos de proceso y que son aquellos factibles de manipulación.

La relación establecida entre los diferentes atributos críticos de calidad (QCA) y sus correspondientes parámetros críticos de producción (PCP) es representada en la figura 2 la cual es una variante del diagrama de Ishikawa.

Es necesario remarcar la diferencia establecida entre los aspectos críticos y los parámetros críticos de producción. Un aspecto crítico es aquella característica de diseño física o funcional que sirve para controlar el riesgo para el paciente y que pueden interactuar con un Parámetro Crítico de Proceso o ayudar a alcanzar algún Atributo Crítico de Calidad. En tanto que un Parámetro Crítico de Producción es aquella variable susceptible de manipulación y que debe ser establecida formalmente en un determinado proceso.



**Figura 2.** Análisis de un atributo crítico de calidad (QCA).

### 2.3.3 Mezcladores – Mezcla de productos sólidos

Las operaciones de mezcla tal vez representen la operación más común dentro de la producción farmacéutica y una de las más críticas durante su realización. Debido a su criticidad, la OMS recomienda el uso de una descripción detallada de las características del equipo utilizado<sup>24</sup> y un análisis de la forma de mezcla de polvos al interior de los diferentes mezcladores utilizados<sup>25</sup>

Características de importancia para el establecimiento del perfil de un mezclador incluyen:

- Tipo de mezclador.
- Material en contacto con el producto.
- Facilidad de Limpieza.
- Presencia/Ausencia de puntos muertos.
- Capacidad del equipo.

#### **2.3.4 Escalonamiento en operaciones de mezcla**

El establecimiento de los valores de capacidad para los mezcladores de manera clara y precisa facilita las relaciones con los diferentes departamentos involucrados de manera directa o indirecta en el establecimiento de la producción industrial de un determinado producto debido a la selección del equipo de capacidad adecuada.

La capacidad de un mezclador queda definida en base a tres valores: a) El volumen total, b) El volumen de trabajo y, c) Carga de producto<sup>26</sup>.

#### **2.3.5 Molino – Reducción de Tamaño de Partículas**

Las operaciones de mezcla de polvos comúnmente están ligadas a operaciones previas de reducción del tamaño de partícula debido a las diferencias entre los tamaños de cada uno de los materiales y a la necesidad de evitar fenómenos de segregación de partículas durante la descarga del producto, su transporte y/o almacenamiento. Existen diferentes tipos de equipo para operaciones de molienda y su elección debe ser realizada en base a los requerimientos del proceso y los parámetros validados<sup>27</sup>

El tamaño de partícula final a obtenerse es aquel que resulta de la combinación de:

- Velocidad de rotación.
- Tamaño de la malla.
- Superficie de golpe.

#### **2.3.6 Equipos de Secado – Operaciones de Secado**

La variedad de equipos disponibles para operaciones de secado responden a la gran variedad de formas farmacéuticas que pueden ser fabricadas y, debido a todos los requerimientos involucrados, los equipos de secado deben ser seleccionados en base a las características del material a secar (sensibilidad térmica, cantidad de materia a ser secada, cinética de secado, presencia de

solvente, tipo de agua, etc.). Para materias primas granulares son generalmente usados los que operan bajo el principio de la convección (estufas de secado por convección forzada, lecho fluido y sus correspondientes variantes).

Los equipos de secado suelen presentar niveles elevados de consumo eléctrico sin embargo esto debe ser considerado en un plano secundario por debajo del aseguramiento de la calidad del producto. La ejecución de un estudio de análisis de riesgo es factible de brindar ayuda en la mejora de la eficiencia de la operación sin comprometer la calidad del producto, en el presente trabajo se ha utilizado una estufa estática para el secado de la materia prima (figura 6).

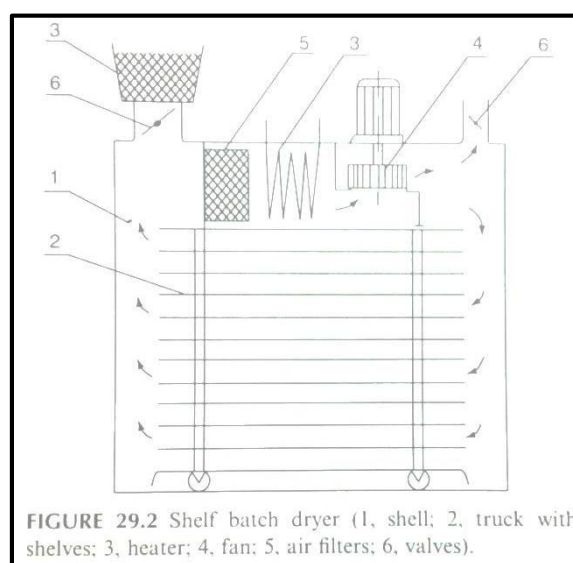
### **2.3.7 Secado en Estufa Estática**

La convección forzada es el principio de operación de las estufas estáticas en las cuales el producto es cargado en bandejas y sometido a periodos largos de secado. Este tipo de equipos es usualmente usado para materiales en poca cantidad o donde es necesario el secado simultáneo de diferentes materias primas o productos.

Un análisis adecuado de la operación de secado por este método incluye los siguientes aspectos críticos:

- Materiales de elaboración.
- Número y posición de resistencias.
- Operación del ventilador de ingreso de aire.
- Ducto de conducción del aire caliente.
- Distribución de la temperatura.
- Calibración de los instrumentos.
- Posición de los instrumentos.
- Filtros de recirculación.
- Operación del ventilador de extracción de aire / vapores.
- Presión interna durante secado.
- Calidad del aire al interior del equipo.
- Sensores de seguridad

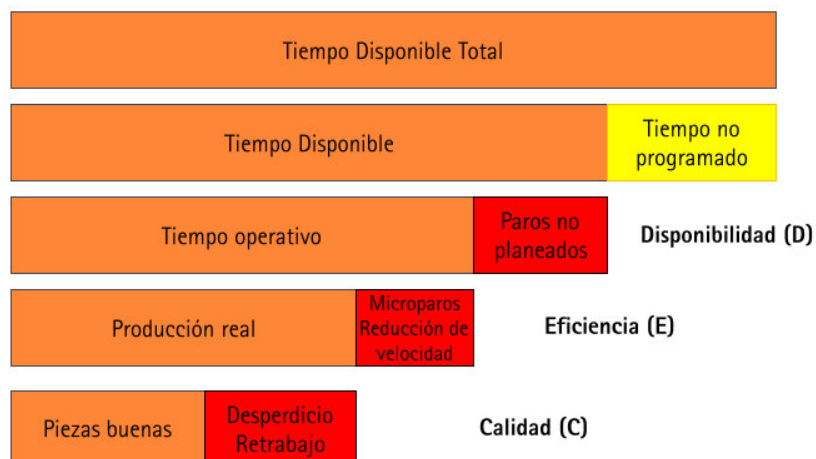
La lista incluye aquellos aspectos relacionados directamente con el equipo más no aquellos correspondientes a las actividades comprendidas en las operaciones de secado (carga, descarga, muestreo, etc.), en tanto que los detalles de calibración se limitan al cumplimiento de lo exigido por las normas de BPM para equipos de producción farmacéutica y el detalle del alcance de su realización no está comprendido en los objetivos del presente trabajo. Ha de tomarse en consideración que una posible, y frecuente, fuente de contaminación de las materias primas o productos ocurren debido a deficiencias en la calidad del aire caliente que entra en contacto con ellos<sup>28</sup>, dado que el aire que ingresa al equipo es la del mismo ambiente de la sala limpia esta debe contar con una ventilación efectiva (producto expuesto) según lo requerido en las normas de BPM<sup>29</sup>.



**Figura 3.** Principales componentes de una estufa estática usada en operaciones de secado

## 2.4 DESEMPEÑO GENERAL DE EQUIPOS (OEE)

El métrico OEE es una herramienta utilizada para el análisis de una línea de producción u operación individual en cuanto a su operación y uso, incluyéndose las actividades relacionadas como despeje, limpieza, programación y efectividad durante producción<sup>30</sup>. Su utilidad radica en la identificación de problemas al interior de una línea de producción.



**Figura 4.** Factores que afectan el desempeño de un equipo, operación o proceso.

Un estudio de OEE puede ser aplicado a diferentes líneas de producción o en alguna de sus etapas, sin embargo siempre es necesario que se definan formalmente algunos puntos clave:

- Alcance y los límites del estudio, bajo la noción que diferentes enfoques afectarán el valor de OEE obtenido.
- El cálculo de cada componente de evaluación (Disponibilidad, Eficiencia y Calidad) debe excluir el resultado de los otros dos.
- La forma de cálculo del OEE y su interpretación deberán ser de acuerdo a la realidad y particularidad propia del sujeto de estudio.

La fórmula general de cálculo viene a ser definido por el producto de la disponibilidad (D), eficiencia (E) y calidad (C), sin embargo la definición exacta del cálculo de cada uno de estos factores es fuente común de discusión entre los especialistas de las diferentes industrias<sup>31</sup>.

Fórmula general:

$$OEE = D \times E \times C$$

Dónde:

**D:** disponibilidad = tiempo de operación / tiempo planificado de operación.

**E:** eficiencia = Producción práctica / producción teórica.

**C:** calidad = N° unidades conformes / N° unidades totales.

Unos resultados de OEE bajos representan oportunidades de mejora para la empresa (laboratorio) y que puede alcanzar a través de metodologías como Lean Manufacturing, Six Sigma y Gestión de Riesgos.

## **2.5 INSTALACIONES DE PRODUCCIÓN FARMACÉUTICA**

El punto de partida en el diseño de toda instalación dedicada a la manufactura de productos farmacéuticos es evitar la contaminación cruzada de los productos ahí trabajados. Por ende, es fácil notar que un diseño que incluya líneas de producción dedicada resulta más sencillo de trabajar que aquella línea de producción de variados productos, además de considerar los requerimientos propios de los productos ahí trabajados (productos estériles, no estériles, radiofármacos, vacunas, etc.). Una vez que se ha establecido los requerimientos de manera clara se debe buscar su satisfacción desde un enfoque que permita crear un marco que cumpla con todos los requisitos regulatorios aplicables al mismo y, a la vez, poseer la mejor relación de costo/efectividad para la empresa<sup>32</sup>.

### **2.5.1 Buenas Prácticas de Ingeniería (BPI)**

A pesar que las BPI no son un requisito de las BPM su uso ha probado ser de mucha utilidad si es llevado a cabo de una manera formal y seria durante las etapas de desarrollo e inicio de operaciones de nuevas instalaciones farmacéuticas debido principalmente, pero no de manera exclusiva, a la participación de un equipo multidisciplinario y a su desarrollo por etapas<sup>33</sup>. Es muy importante que se establezcan mecanismos formales para la gestión, documentación y revisión de cada una de las fases del proyecto, las cuales son:

- a) Diseño.
- b) Construcción.
- c) Commissioning.
- d) Verificación (Calificación).
- e) Control de Cambio.

Es importante que las dos primeras fases consideren el cumplimiento de los requerimientos regulatorios, seguridad, salud del personal, condiciones ergonómicas y las condiciones de mantenimiento.

### **2.5.2 Sala limpia de productos no estériles**

La definición de la sala limpia es ya otorgada por la Organización Mundial de la Salud al señalarla como aquella donde las diferentes materias primas, materiales, equipos y empaque primario se encuentran expuestos<sup>34</sup> y sus requerimientos generales son descritos en el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura<sup>29</sup>, donde se incluyen referencias al:

- Diseño, ubicación, construcción y mantenimiento de las instalaciones.
- Acabado de superficies.
- Limpieza y desinfección.
- Suministro de servicios.
- Nivel de protección mínimos.
- Sistemas de apoyo.

Una sala limpia específica se encuentra normalmente identificada en base a la operación que en esta se realiza o las condiciones ambientales que ofrece; sin embargo, existen varios factores que afectan el grado de limpieza de una sala limpia<sup>34</sup>, entre estos:

- Filtración de aire.
- Cambios de aire por hora.
- Presión diferencial.
- Ubicación de los inyectores y extractores de aire.
- Temperatura de la sala.
- Humedad relativa.
- Flujo de materiales.
- Flujo de personal.
- Movimiento de los equipos.
- Condiciones ambientales externas.
- Procedimientos operativos estándar de limpieza.



Existen parámetros definidos para la calificación de una sala a fin de evitar la contaminación de la misma.

**Tabla 2.** Parámetros críticos de una sala limpia, de acuerdo a la OMS.

<b>PARÁMETROS CRÍTICOS</b>
Cambios de aire por hora
Clasificación de la sala
Humedad Relativa
Temperatura
Presión Diferencial
Carga Microbiológica ambiental

### 2.5.3 Sistema HVAC (Heating, Ventilation and Air Conditioning)

Los sistemas HVAC son aquellos encargados de proveer de las condiciones de temperatura, humedad relativa y ventilación requerida por una sala limpia a fin de controlar la contaminación presente en el aire, de tal forma que no afecte de manera adversa la calidad de los productos ahí trabajados.

La Asociación Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE, por sus siglas en inglés) establece niveles de protección de las salas limpias de acuerdo al producto trabajado en éstas; las salas limpias de nivel 3 corresponden a los de condición “controlado”<sup>35</sup>, es decir aquellas con condiciones ambientales específicas, controladas y monitoreadas, además recomienda los niveles de filtración a aplicarse; así como, el uso de filtros de alta eficiencia<sup>36</sup> (tabla 3) en las unidades manejadoras de aire(UMA)

**Tabla 3:** Clasificación de los filtros de alta eficiencia de acuerdo a EN 1822:2010.

Clase de filtro	Valor integral		Valor local	
	Eficacia de filtración %	Penetración %	Eficacia de filtración %	Penetración %
E10	85	15	-	-
E11	95	5	-	-
E12	99,5	0,5	-	-
H13	99,95	0,05	99,75	0,25
H14	99,995	0,005	99,975	0,025
U15	99,9995	0,0005	99,9975	0,0025
U16	99,99995	0,00005	99,99975	0,00025
U17	99,999995	0,000005	99,9999	0,0001

#### 2.5.4 Esclusas

Es un espacio físico ubicado entre dos salas de diferente clasificación que posee de dos a más puertas y cuyo objetivo es controlar el flujo de aire entre ambas con el objetivo de proteger y/o mantener las condiciones ambientales en la sala de mayor criticidad<sup>37</sup>.

#### 2.5.5 Presión Diferencial

La presión diferencial representa la diferencia entre las magnitudes de presión de dos salas adyacentes y su valor debe ser tal que asegure una adecuada contención del polvo generado al interior de la sala limpia y prevenga un flujo reverso<sup>24</sup>. Diferenciales de presión entre 5 y 20 Pascales son aceptables, debiendo ser considerado como parámetro crítico y sus implicaciones evaluadas.

#### 2.5.6 Clase de Sala

Aquellas salas limpias en donde el producto se encuentra expuesto deben cumplir con una clasificación ISO 14644-1 Clase 8<sup>38</sup> o Grado D<sup>24</sup> en la condición “at rest” (en reposo). Debiendo evaluarse el sistema de entrega de aire de acuerdo a si se utiliza un sistema de recirculación o de aire fresco al 100%. La determinación de la clase se realiza en base a la concentración de partículas presentes. (tabla 4)

**Tabla 4.** Clases de salas limpias en base al conteo de partículas no viables presentes, según ISO 14644-1.

ISO classification number (N)	Maximum concentration limits (particles/m <sup>3</sup> of air) for particles equal to and larger than the considered sizes shown below (concentration limits are calculated in accordance with equation (1) in 3.2)					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO Class 1	10	2				
ISO Class 2	100	24	10	4		
ISO Class 3	1 000	237	102	35	8	
ISO Class 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO Class 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO Class 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO Class 7				352 000	83 200	2 930
ISO Class 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO Class 9				35 200 000	8 320 000	293 000

Para el monitoreo del grado de limpieza microbiológica existen metodologías como las placas de sedimentación y el muestreo volumétrico. La tabla 5 resume los valores de límites de contaminación microbiana recomendados por la OMS<sup>39</sup> para las diferentes clases de salas.

**Tabla 5.** Límites de contaminación microbiana para las diferentes clases de salas limpias, según el reporte 45 – OMS.

Grade	Air sample (CFU/m <sup>3</sup> )	Settle plates (diameter 90 mm) (CFU/4 hours) <sup>b</sup>	Contact plates (diameter 55 mm) (CFU/plate)	Glove print (5 fingers) (CFU/glove)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

### 2.5.7 Calificación

La calificación de una sala limpia debe incluir todos aquellos parámetros considerados como críticos y que en última instancia la definirán. Estos parámetros son mostrados en la tabla 6.

**Tabla 6.** Parámetros críticos de a evaluar en una sala limpia.

Parámetro Crítico	Valor	
Renovaciones de aire por hora*	6 – 20 cambios por hora	
Diferencial de Presión*	5 Pa – 20 Pa	
Humedad Relativa**	< 27 %	
Temperatura ambiental**	18°C – 24°C	
Conteo de Partículas*	Grado D	
Control Microbiológico Ambiental***	Muestreo Volumétrico	< 200 UFC /m <sup>3</sup>
	Placas de sedimentación	< 100 UFC/placa

\* Anexo 05, Reporte 45 – OMS. \*\*Especificación propia. \*\*\*Anexo 06, Reporte 45 – OMS<sup>39</sup>.

## **2.6 OPERACIONES DE MEZCLA DE PRODUCTOS SÓLIDOS**

Para lograr la administración y absorción del ingrediente farmacéutico activo (IFA) en concentraciones efectivas se elaboran diferentes formulaciones constituidas por dos o más componentes, principalmente por la mezcla del IFA y los excipientes. La industria farmacéutica produce una gran variedad de formas de dosificación sólidas: suspensiones, cápsulas, tabletas, etc., cada una con sus respectivas particularidades; sin embargo, a pesar de las diferencias que puedan existir en las diversas formas farmacéuticas, hay un denominador común en todas éstas, que los componentes deben encontrarse homogéneamente distribuidos, es por ello que el uso de la operación unitaria de mezclado es fundamental en todo proceso de fabricación.

El objetivo de una mezcla es lograr homogeneidad entre los materiales a mezclar de manera que al muestrear una porción del polvo en forma aleatoria, esta contenga todos los componentes en la misma proporción que la mezcla total. La capacidad de las partículas para mezclarse y su tendencia a la segregación dependen de las diferencias en su tamaño, densidad, forma, propiedades elásticas, características de la superficie, y magnitud de las fuerzas entre partículas, siendo la diferencia en el tamaño de partícula es probablemente el factor más importante<sup>40</sup>. La eficiencia del este proceso depende de las propiedades de los materiales a mezclar, del equipo utilizado y de sus condiciones de operación<sup>41</sup>.

### **2.6.1 Estudios previos realizados a los IFA's y excipientes**

A fin de conocer las propiedades fisicoquímicas de los IFA'S y los excipientes, y como estos influyen en las distintas etapas de fabricación de un producto farmacéutico se realizan una gran variedad de estudios y pruebas que son de suma importancia. Algunas de las más importantes son:

- Identidad y pureza
- Propiedades del cristal y polimorfismo
- Tamaño de partícula, forma y área superficial
- Características reológicas del polvo
- Humedad y la higroscopicidad
- Solubilidad y permeabilidad
- Estudios de compatibilidad fármaco-excipiente

### 2.6.2 Teoría de mezclado.

Tradicionalmente el mezclado de sólidos se ha considerado como una aleatorización de las partículas de los componentes de la mezcla, sin embargo en los últimos años se ha centrado la atención alrededor del análisis de los procesos de reordenamiento de partículas<sup>42</sup>. Actualmente la clasificación de los tipos mezcla es objeto de controversias, pues aún no están claramente definidos, existiendo varios tipos de mezclas: perfecta, aleatoria, ordenada, pseudo-aleatoria, aleatoria parcialmente ordenada<sup>40</sup>.

Según Egerman la nomenclatura propuesta para la clasificación de los tipos de mezcla refleja el grado de homogeneidad<sup>42</sup>, entre ellas tenemos:

- Idealmente ordenados o mezclas perfectas, definida por una desviación estándar de la composición de la muestra igual a cero siempre que el tamaño de la muestra es mayor de una unidad ordenada.
- Mezclas ordenadas, cuentan con un mayor grado de homogeneidad de las mezclas aleatorias. La desviación estándar será menor que la desviación estándar de la mezcla aleatoria.
- Mezclas aleatorias, muestran una distribución completamente desordenados de las partículas (no existe interacción entre partículas).
- Mezclas pseudoaleatorias, muestran cierto grado de homogeneidad pero no totalmente.
- Mezclas incompletas o segregadas, son de menor calidad que las aleatorias.
- Mezclas ordenadas, cuentan con un mayor grado de homogeneidad que las mezclas aleatorias. La desviación estándar será menor que la desviación estándar de las mezclas aleatorias.

De todos los tipos de mezclas anteriormente mencionados, las que comúnmente son usados para clasificar las mezclas son: mezcla ordenada y mezcla aleatoria.

### **2.6.3 Mecanismo de mezclado**

Existen tres mecanismos de mezcla a saber: mezcla convectiva, mezcla difusiva, mezcla por cizallamiento<sup>40, 42,43</sup>.

- Mecanismo Convectivo (Mezcla Convectiva)
- Mecanismo Difusivo (Mezcla por Difusión)
- Mecanismo de Cizalla (Mezcla por Cizallamiento)

### **2.6.4 Segregación**

No se puede hablar de operaciones de mezcla sin hablar de segregación, como proceso contrario a mezclado, es decir la separación de los componentes de la mezcla. Este proceso puede ocurrir durante o después del mezclado por diferencias en la forma, tamaño y densidades de los componentes del lecho de mezclado<sup>44</sup>.

## **2.7 OPERACIONES DE MOLIENDA DE SÓLIDOS**

La molienda se define como el proceso de reducción, por medios mecánicos, del tamaño de partículas de los sólidos pulverulentos, generando ciertos beneficios como:

- Incrementar el valor de la superficie específica
- Facilitar la obtención de formas de dosificación con una adecuada uniformidad de contenido en IFA.
- Obtener una mayor esfericidad de las partículas.
- Obtener gránulos de tamaños uniformes.

Se han descrito numerosos mecanismos a través de los cuales puede producirse la fragmentación de las partículas sólidas. En la actualidad se aceptan como mecanismos básicos los siguientes: Compresión, impacto, roce o desgaste y corte<sup>42</sup>.

## **2.8 OPERACIONES DE SECADO DE SÓLIDOS**

El secado es definido como una operación unitaria en la que por aporte de calor retiramos un líquido contenido en diferentes materiales, con el objetivo de favorecer la estabilidad física, química y microbiológica del producto final<sup>45</sup>. Cabe mencionar que dentro de la definición de secado están incluidas operaciones unitarias como la evaporación, el liofilizado, etc. Es por ello que se suele definir también como aquella operación unitaria en la cual, por aporte de calor se retira la humedad en materiales sólidos o casi sólidos.

El secado es una operación muy importante en la industria farmacéutica, ya que uno de los fines de la desecación es conseguir un producto en condiciones óptimas de inalterabilidad, durante largos tiempos de almacenamiento. Para lograr un correcto secado es necesario tomar en cuenta las características del material que se va a secar (algunos IFA's o excipientes son termolábiles) y el equipo con el que se cuenta. Generalmente los materiales se someten al proceso de secado para:

- Conferir determinadas propiedades a un material, mejorar la velocidad de flujo, compresibilidad. Etc.
- Preservar ciertos productos susceptibles de descomponerse en presencia de humedad.
- Facilitar el manejo posterior del producto y reducción de costos de transporte y distribución.

### **2.8.1 Cinética de Secado**

El modo de aportar el calor necesario para la vaporización del agua (secado) puede llevarse a cabo por distintos mecanismos que se dan de manera individual o conjuntamente.

Así tenemos:

- Conducción
- Convección
- Radiación

## 2.9 OPERACIONES DE ENVASADO

Las operaciones de envasado tienen como objetivo dosificar valores aceptables de producto en su envase primario, cuidando en todo lo posible que no suceda segregación del material cargado a la tolva. Durante el desarrollo de operaciones son parámetros regulables:

- La velocidad del tornillo sin fin – dosificador.
- La velocidad del homogenizador de la tolva de carga.
- El tiempo de apertura de la boca de descarga.
- Otros.

En líneas de envasado de polvos para suspensión el control de los pesos dosificados juega un rol importante ya que este es una atributo de calidad del producto final y cuyo incumplimiento tiene el potencial de afectar la calidad del paciente.

## 2.10 GESTIÓN DE RIESGOS<sup>46</sup>

La gestión de riesgos de la calidad se ha convertido en los últimos años en la metodología que ha permitido cambiar la perspectiva del análisis de los procesos centrando los esfuerzos en identificar y controlar los riesgos que pudieran estar presentes durante las etapas de desarrollo y manufactura de productos farmacéuticos; sin embargo, esta metodología es factible de aplicación en diversos campos (Industria aeroespacial, automotriz, tecnologías, finanzas, etc.) siendo la aplicación en el campo farmacéutico una de las más recientes y por lo cual su uso efectivo está en desarrollo.

Los lineamientos generales para el desarrollo efectivo de un proceso de gestión de riesgos son detallados en la guía ICH – Q9: *Quality Risk Management (Gestión del Riesgo a la Calidad)* y establece a la protección del paciente como principal objetivo, lo cual es alcanzado a través de asegurar una alta calidad de los productos farmacéutico.



Los procedimientos de revisión enlazan a la gestión de riesgos en el marco de la mejora continua al interior del laboratorio realzando su importancia. Desde un punto de vista de competitividad, los problemas derivados de una inadecuada gestión de riesgos desembocan en la generación de sobre costos, retrasando los plazos de entrega de medicamentos para finalmente afectar la imagen institucional del productor.

Es preciso resaltar que en casi la totalidad de los casos los procesos de gestión de riesgos no eliminan completamente los riesgos identificados, sino que debe trazarse una estrategia que permita su control hasta niveles aceptables de riesgo que puedan ser manejados y asumidos de manera concertada. Es así que se establecen los principios básicos de la gestión de riesgos.

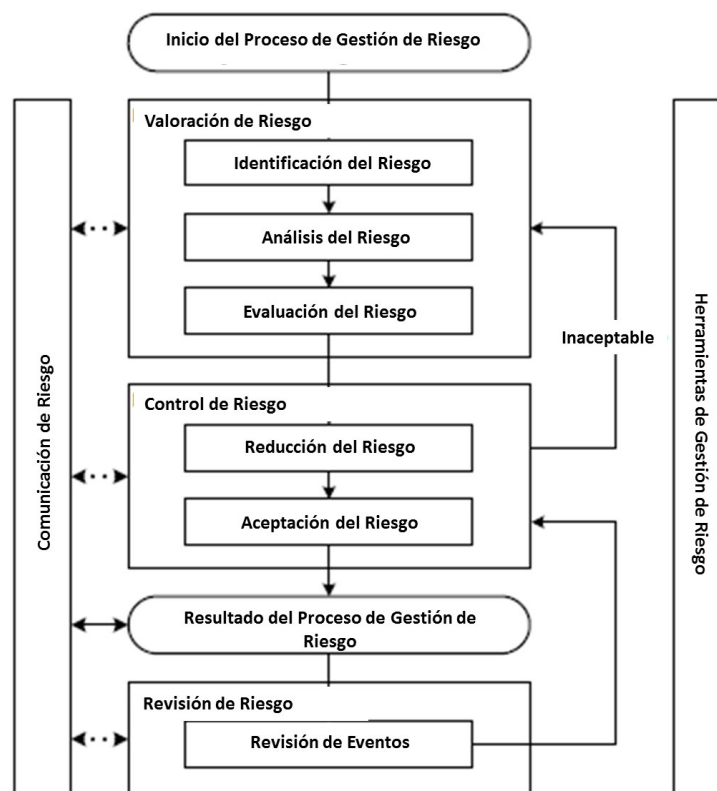
#### **2.10.1 Principios de la gestión del riesgo de la calidad**

Son dos los principios que deben tenerse presente a lo largo del proceso de gestión de riesgos

- Se debe establecer la necesidad de sustentar la evaluación de riesgos con respecto del conocimiento científico disponible y el entendimiento del proceso enlazándolo a la protección del paciente.
- Debe existir una relación lógica y un nivel de esfuerzo, formalidad y documentación proporcional al nivel del riesgo detectado.

#### **2.10.2 Flujograma general del proceso de gestión de riesgos**

A pesar que existen varios modelos para el desarrollo de la gestión de riesgos, un modelo general es presentado en la guía ICH-Q9. Un proceso de gestión de riesgos debe incluir todos los componentes presentado en la figura 5, prestándole especial atención al énfasis requerido por cada componente dado la variación de su importancia en diferentes casos.



**Figura 5.** Flujograma del Proceso de Gestión de Riesgo.

Nótese los correspondientes mecanismos de feed-back.

Se puede notar la importancia que tiene una adecuada red de comunicación, presente en todo el proceso de gestión de modo que los diferentes departamentos o integrantes del equipo de trabajo estén enterados de las acciones y puedan contribuir oportunamente. Las herramientas de gestión son usadas a cualquier nivel del proceso de gestión de riesgos y su selección debe corresponder a las necesidades de tratamiento de la información correspondiente. No todas las herramientas de gestión pueden ser usadas en todos los niveles debiendo llevarse a cabo su elección de manera responsable. Así mismo, puede presentarse el caso de que se puedan utilizar variantes de las herramientas comúnmente usadas o herramientas propias basadas en la experiencia de la organización. En todo caso su uso y aplicación deben ser aclarados a través de procedimientos internos o mediante procedimientos operativos estándar (POE).

Es de especial importancia el establecimiento de mecanismos de retroalimentación (feed-back) en las etapas de control del riesgo y revisión del riesgo que permitan la reevaluación de los resultados obtenidos en las etapas previas. Un criterio ampliamente usado para determinar los casos en los que una reevaluación es necesaria queda expresado por el nivel de riesgo aceptable. Este valor numérico representa el valor del riesgo máximo que puede ser aceptado al interior de una organización, mayores detalles son señalados en la sección de Control de Riesgo.

### **2.10.3 Etapas del Proceso de Gestión de Riesgos**

Cada etapa del proceso queda definida en base a objetivos definidos, empero diferentes herramientas pueden ser usadas para alcanzar tales objetivos, tales como: herramientas de mejora continua, Lean Manufacturing, Six Sigma, DMAIC, etc.).

#### **1. Inicio del Proceso de Gestión de Riesgos**

Todo estudio de gestión de riesgos debe representar una oportunidad de mejora para el laboratorio farmacéutico productor y, sus programas de desarrollo o mejora de procesos, deben considerar todo aspecto crítico relacionado al mismo y cuyo monitoreo o control es esencial<sup>21</sup>, esta experiencia acumulada debería servir de base para la mejora de otros procesos, para el definir el alcance y enfoque de la validación de procesos o para establecer los lugares que requieren actividades de verificación continua.

El inicio del proceso de gestión de riesgos debe incluir los siguientes puntos:

- a) Definir el responsable y el equipo de trabajo para las actividades comprendidas en la gestión del riesgo de la calidad.

- b) Definir el alcance y los objetivos del proceso de gestión de riesgo de la calidad. Definir los materiales, equipos u otros que ingresan al sistema así como los productos que se obtienen.
- c) Definir el nivel de riesgo aceptable.

## **2. Valoración del Riesgo**

La valoración del riesgo es una etapa muy importante dentro del estudio de gestión de riesgos, debido a que comprende la identificación, análisis y evaluación de los riesgos. Si esta es realizada sin la profundidad necesaria, riesgos críticos pueden quedar remanentes en las operaciones, procesos o productos en estudio lo cual compromete la calidad del producto y la salud del paciente. Las definiciones de peligro (hazard) y riesgo (risk) son detalladas en el glosario del presente trabajo en base a lo señalado en la guía 51<sup>47</sup> y 73<sup>48</sup> publicadas por ISO / IEC<sup>49</sup>.

Existen tres preguntas fundamentales que deben tenerse presente en esta etapa:

- ¿Qué puede ir mal?                       $\longrightarrow$  Identificación de Peligros.
- ¿Cuáles son las consecuencias?        $\longrightarrow$  Identificación de Peligros.
- ¿Cuál es la probabilidad de que suceda?  $\longrightarrow$  Análisis de Riesgos.

### **a) Identificación de los Peligros**

Método sistemático para la identificación de los peligros y las consecuencias asociadas, estableciendo la base para los demás pasos en el proceso. Es de utilidad el uso de información proveniente de:

- Data histórica correspondiente.
- Análisis de diseño.
- Análisis teórico.
- Opiniones informadas con base en el conocimiento científico disponible.

La elaboración de un Diagrama de Ishikawa permite la identificación de los principales componentes que deben ser incluidos en el estudio, siendo el tipo más utilizado el método de las 6M. Cada M representa una rama principal para las causas potenciales del problema (efecto) en análisis permitiendo dirigir de manera más efectiva la identificación de los peligros. Las seis ramas son:

- Maquina (Equipos).
- Medio ambiente (Sala limpia).
- Mano de obra (Personal operario).
- Método de trabajo (Procedimientos de trabajo).
- Medición (Controles de calidad).
- Materiales (Materia Prima).

#### **b) Análisis de Riesgo**

Hace uso de diferentes herramientas para clasificar los riesgos asociados con los peligros identificados, de manera cualitativa o cuantitativa. Los métodos cuantitativos utilizan cálculos que incluyen estos valores de probabilidad de ocurrencia y los valores de severidad del daño ocasionado con el objetivo de “rankear” los resultados. Algunas herramientas como FMEA (Failure Mode Effect Analysis) incluyen valores asignados al nivel de detectabilidad que se poseen para las fallas antes que estas puedan alcanzar al paciente.

Los detalles de la metodología para la elaboración de una matriz de riesgo en base a FMEA es tratada con mayor detalle en el punto 2.11

#### **c) Evaluación del Riesgo**

Comprende la comparación de los resultados obtenidos frente al nivel o valor de riesgo aceptable establecido en la fase de *inicio del proceso de gestión de riesgos*. Aquellos peligros identificados y riesgos analizados, que superen el valor máximo de riesgo aceptable, se

consideran dentro de la fase de *control del riesgo*. Durante esta etapa se debe tener en consideración la robustez que presenta la evidencia con respecto de la probabilidad de ocurrencia, severidad del daño y nivel de detectabilidad.

### **3. Control del Riesgo**

Incluye a todas las actividades destinadas a reducir, si no eliminar, el riesgo o aceptar el riesgo presente en la manufactura de productos farmacéuticos. Los aspectos críticos que determinan y controlan estos riesgos deben ser trabajados a fin de asegurar un producto de calidad para el paciente. La realización de evaluación del riesgo es de vital importancia para enfocar los trabajos necesarios hacia aquellos puntos identificados como más críticos. La guía ICH-Q9<sup>46</sup> señala que el control del riesgo debería considerar las siguientes preguntas:

- ¿El riesgo en cuestión se encuentra en un nivel aceptable?
- ¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar el riesgo?
- ¿Cuál es el apropiado balance entre los riesgos, los beneficios y los recursos disponibles?
- ¿Se han introducido nuevos riesgos como resultado de los trabajos de control de riesgos?

#### **a) Reducción / Eliminación del Riesgo**

La reducción del riesgo se puede conseguir mediante mecanismos que permitan reducir la frecuencia de ocurrencia del mismo o que permitan aumentar el nivel de detectabilidad de este.

#### **b) Aceptación del Riesgo**

Para aquellos casos en que el riesgo no es factible de ser eliminado totalmente, este debe ser reducido hasta el nivel aceptable previamente especificado, es decir que el riesgo residual, aquel que aún existe luego de la implementación de las estrategias de control, debe ser

aceptable. Además, es recomendable que se realice un breve análisis posterior para verificar que no se han introducido nuevos riesgos como resultado de los trabajos.

#### **4. Resultados del Proceso de Gestión de Riesgos de la Calidad**

Los resultados del estudio de gestión de riesgos deben ser oportunamente comunicados y documentados de manera tal que reflejen el entendimiento actual del proceso y como son manejados los riesgos identificados en él. Estos resultados forman la base para la implementación de programas de mejora continua y específicamente para las fases de *revisión del riesgo*.

#### **5. Revisión del Riesgo**

La ejecución de actividades de revisión de riesgos durante etapas de diseño permite ahorrar tiempo y dinero al señalar las mejoras aplicables, mientras que para un sistema, proceso o producto que ya es encuentra en operación o producción normal se debe señalar que las fallas que se pudieran presentar o aquellas que de manera fundamentada se pudieran predecir indican la necesidad de la revisión del estudio de riesgos a fin de actualizarlo.

### **2.11 HERRAMIENTA DE ANÁLISIS DE RIESGO**

Están descritas en diferentes guías publicadas por organismos internacionales como ICH, ISPE, FDA, entre otros; pero la realidad indica que muchas veces el mejor tratamiento de los datos en las fases de valoración del riesgo se realiza cuando se utiliza más de una herramienta en conjunto o se desarrolla un híbrido que fusione dos o más herramientas.

A fin de ilustrar el amplio rango de opciones se detalla líneas abajo un listado no exhaustivo de las herramientas formales de uso durante fases de valoración de riesgo:

- ✓ Herramientas básicas de gestión: Flujogramas, check lists, etc.
- ✓ Failure Mode Effects Analysis (FMEA).

- ✓ Failure Modes, Effects, and Criticality Analysis (FMECA).
- ✓ Fault Tree Analysis (FTA).
- ✓ Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP).
- ✓ Hazard Operability Analysis (HAZOP).
- ✓ Preliminary Hazard Analysis (PHA).
- ✓ Herramientas estadísticas.
- ✓ Diseño de experimentos.

En el presente trabajo se selecciona el FMEA, como la herramienta base para la valoración del riesgo aunque se incluyen algunas modificaciones en base a la necesidad para el tratamiento de los datos. La elección de esta herramienta tiene como base el uso de un sistema de clasificación de niveles de probabilidad, severidad y detectabilidad en valores cuantitativos que permiten el ordenamiento de los resultados en base a la criticidad del riesgo asignándoles esfuerzos proporcionales a estos.

### 2.11.1 FMEA (*Failure Mode Effects Analysis*)

El uso de FMEA permite evaluar potenciales modos de falla dentro de un equipo, operaciones o procesos e incluso análisis de materias primas<sup>50</sup> relacionándolos a los efectos que tendrían estos en el resultado final. La evolución natural de esta herramienta derivó en la adición de mecanismos que permitían “*rankear*” estos modos de falla dando origen a la herramienta FMECA.

**Tabla 7.** Ejemplo de un análisis de componentes con cuadros de FMEA. *Tomado de ISPE<sup>51</sup>.*

Componente	Función	Modo de Falla	Efecto de la Falla	Causa de la Falla	Severidad	Métodos de Detección	Métodos de compensación
Controlador de temperatura del sistema de suministro de agua.	Control de la temperatura de la chaqueta.	Válvula falla en su cierre.	Loop permanece abierto.	Loop abierto.	Media	Alarmas de temperatura elevada.	Cierre de válvulas de seguridad.



### 2.11.2 FMECA (*Failure Modes, Effects, and Criticality Analysis*).

Valora la severidad de cada falla potencial, la probabilidad de ocurrencia y el nivel de detectabilidad de la falla antes que este alcance al paciente. En base a la multiplicación de estos valores es posible obtener un índice llamado Número de Prioridad de Riesgo (NPR) el cual es utilizado para evaluar su importancia en las siguientes fases del proceso de gestión de riesgos.

El valor del NPR es obtenido a través de la siguiente fórmula:

$$\text{NPR}^* = \text{Severidad} \times \text{Probabilidad} \times \text{Detectabilidad}$$

*\*Un valor de NPR más alto indica un nivel de riesgo más elevado.*

#### 1. Tipos de FMECA.

- El FMECA de proceso: representa a aquellos casos donde una visión más holística es preferible, por ejemplo en etapas de diseño y planeamiento de una nueva instalación, equipo, operación o proceso ya que esta puede señalar los riesgos relevantes.
- El FMECA funcional: se utiliza para valorar las funciones de las unidades operativas críticas integrando la función de diversos componentes.
- El FMECA por componente: es aquel que abarca cada componente del sujeto en valoración. Este tipo de valoración requiere de toda la data anterior disponible y es un proceso mucho más lento y pesado dada la gran cantidad de información a recopilar.

La tabla 8 muestra una propuesta de desarrollo para un FMECA de proceso, de acuerdo a lo señalado por ISPE<sup>51</sup>.

**Tabla 8.** Ejemplo de un FMECA de proceso. *Tomado de ISPE<sup>51</sup>.*

Riesgo al paciente	Causa del peligro	Severidad	Mecanismo de Control de Riesgo	Probabilidad	Mecanismos de Detección	Detectabilidad	NPR	Riesgo Aceptable	Notas
Dosis equivocada	Errores de etiquetado	5	Registro de lote. Verificación manual.	1	Muestro final del lote	1	5	Sí	-

## 2. Sistema de escala para Severidad, Probabilidad y Detectabilidad

Existen sistemas de escalas cuantitativas y cualitativas que se pueden utilizar aunque es preferible una escala que relacione ambos a través de valores numéricos enlazados a criterios cualitativos<sup>52</sup>.

De acuerdo a lo señalado en el punto 2.10.3 (1) c, el sistema cuantitativo de clasificación debe ser establecido con anterioridad al inicio del proceso de gestión de riesgos. Existen posibilidades infinitas de escalas numéricas<sup>53</sup>, una vez elegida alguna esta debe ser mantenida igual para cada uno de los tres factores (Severidad, Probabilidad y Detectabilidad). La tabla 9 muestra diferentes ejemplos de escala factibles de uso.

**Tabla 9:** Diferentes escalas numéricas.

Escala numérica	Rangos de NPR
Lineal (Del 1 al 5)	1 – 125
Base 10 (1, 10, 100, 1000)	1 - 10 <sup>9</sup>
Base 3 (1, 3, 9, 27)	1 – 19 683
Números impares (1, 3, 5, 7)	1 – 343

En aquellos casos en que el NPR no supere el nivel máximo de prioridad de riesgo pero presente niveles altos en su factor de Severidad también deben ser necesariamente incluidos en esta fase del proceso.

**Tabla 10:** Ampliación de la matriz FMECA incluyendo campos de control de riesgo.

Riesgo al paciente	Causa del peligro	Severidad	Mecanismo de Control de Riesgo	Probabilidad	Mecanismos de Detección	Detectabilidad	NPR	Riesgo Aceptable	Mecanismos de Reducción / Eliminación	Recomendaciones de cambios de diseño
Dosis equivocada	Errores de etiquetado	5	Registro de lote. Verificación manual.	1	Muestro final del lote.	1	5	Sí	-	-

### 3. Determinación de los modos de falla

Se puede considerar a esta parte como la más crítica dentro de los trabajos comprendidos para la elaboración de una matriz FMECA ya que estos modos de falla deben representar todos aquellos aspectos críticos aplicables al objeto en estudio. El planteamiento de algunas proposiciones puede ayudar en este proceso de establecer los modos de falla:

- El uso del sistema, proceso, operación o componente.
- El modo de operación correspondiente.
- Especificaciones aplicables al objeto en estudio.
- Condiciones de trabajo.

## 2.12 METODOLOGÍA DMAIC

Es una herramienta del Six Sigma para la mejora incremental de los procesos existentes en base al tratamiento de datos y la obtención de cálculos estadísticos siendo reconocida internacionalmente como una metodología para la mejora continua y en su fusión con las herramientas lean es conocida como lean six sigma.

La metodología es recomendada y patrocinada por la American Society for Quality<sup>54</sup> y está conformada por cinco etapas con herramientas de calidad o estadísticas definidas, desarrolladas con el objetivo de optimizar el proceso sobre

el cual es aplicado. Sus etapas quedan resumidas en el acrónimo DMAIC (Define, Measure, Analyze, Improve y Control, por sus siglas en inglés) y buscan mejorar la satisfacción de un proceso a través de alcanzar productos que cumplen con las características de calidad establecidas, pero además busca mejoras en la productividad a través de la reducción de tiempos de ciclo y la reducción de los productos defectuosos obtenidos y mejorando los flujos entre las diferentes estaciones de trabajo que conforman el proceso.

#### **2.12.1 Etapas y Herramientas<sup>55</sup>.**

- a) Definir:** Es la etapa que comprende los lineamientos generales del proyecto que se establecen en base a la fijación de la “voz del cliente”, señalando exactamente la naturaleza del problema y los objetivos del proyecto. Herramientas de uso son:
  - PDF (Formato de Definición del Proyecto)
  - VOZ (Voz del Cliente)
  - Matriz SIPOC (Suppliers, Income, Process, Output and Customers)
  - Mapa de Procesos
  - Gráfico de Ishikawa
  - FMEA
- b) Medir:** Es la etapa donde se establece la línea base del proceso, es decir en su desempeño actual el cual sirve de referencia para medir la mejora posterior, las herramientas utilizadas comprende:
  - Prueba de R&R.
  - Prueba de Normalidad
  - Control estadístico de Procesos
  - Capacidad de Procesos
- c) Analizar:** Es la etapa donde a través del análisis estadístico se definen las causas raíces que explican la variabilidad encontrada en el proceso, esta etapa hace uso de:
  - Prueba t de dos muestras.
  - Prueba t para datos apareados.
  - Prueba de ANOVA.
  - Prueba de Regresión.

**d) Mejorar:** Es la etapa que hace uso del diseño de experimentos para la optimización del proceso. Hace uso del DOE como prueba estándar para la mejora.

**e) Controlar:** Etapa donde se establecen los mecanismos necesarios para asegurar el cumplimiento de las mejoras instauradas en el proceso y la estrategia para su control continuo.

La metodología DMAIC tiene como objetivo la eliminación de la variabilidad ubicada al interior de un proceso a través de las medidas de tendencia central, medidas de dispersión y medidas de forma resultantes de la data obtenida en el proceso, para lo cual es vital la participación de los diferentes entes especializados de la compañía, conocidos como expertos o dueños del proceso.

### **III. PARTE EXPERIMENTAL**

#### **3.1 Definir / inicio de la gestión de riesgo**

##### **3.1.1 Inicio del proceso de gestión de riesgo**

###### **1. Pregunta Problema**

¿Cuáles son los factores que generan problemas con los niveles de producción de amoxicilina + ácido clavulánico PPSO?

###### **2. Objetivo General**

Identificar, mejorar y controlar todos los factores de proceso que representen desperdicios o riesgos al interior de las operaciones de secado y envasado que forman parte del proceso de producción de polvos para suspensión.

###### **3. Objetivos Específicos**

- Incrementar la capacidad de proceso.
- Incrementar la eficiencia de las operaciones (OEE) en sus factores de disponibilidad y rendimiento.
- Reducir riesgos asociados a las operaciones de secado y dosificado (envasado).
- Evitar impactos en la salud de los consumidores finales (pacientes).

###### **4. Límites de Acción**

Proceso / Operación: secado y envasado  
Forma farmacéutica: polvos para suspensión oral  
Línea de producción: Línea 3 – humedad controlada  
Planta: Penicilínicos

###### **5. Fuentes de consulta:**

Entre las fuentes de información de consulta se encuentran:

- a) Registro de desviaciones.
- b) Recalls (Quejas y reclamos).
- c) Literatura especializada y actualizada.
- d) Experiencia profesional.

## 6. Equipo de trabajo:

El equipo de trabajo estuvo conformado por personal correspondiente a:

- a) Aseguramiento de la Calidad.
- b) Producción.
- c) Control de Calidad.
- d) Almacén de Insumos.
- e) Validaciones.
- f) Ingeniería.
- g) Mantenimiento.

### 3.1.2 Etapa: definir

#### 1. Estatuto de trabajo

Las características de estudio se muestran en la tabla 11.

**Tabla 11.** Estatuto de inicio de estudio (PDF).

<b>Caso de Negocio</b>	A la fecha, el proceso de fabricación de amoxicilina + ácido clavulánico Polvo Para Suspensión Oral, presenta tiempos de secado muy prolongados así como problemas con las operaciones de dosificado, generando un proceso lento y añadiendo una verificación al 100% del producto envasado obtenido.
<b>Declaración del problema</b>	La producción de amoxicilina + ácido clavulánico PPSO en sus diferentes presentaciones se encuentra en plena alza con proyecciones a mantener este crecimiento en los próximos años, por lo que se requiere incrementar el valor del OEE de la operación de secado así como incrementar la capacidad de proceso de la operación de dosificado (envasado) pasando de un proceso de inspección al 100% a un muestreo de aceptación.
<b>Alcance</b>	Se procedió a revisar las operaciones de secado y envasado comprendidas en el proceso de manufactura de la línea de Polvos Para Suspensión Oral de la planta de producción de Penicilínicos.
<b>Declaración de la Meta</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Incrementar el valor de OEE de la operación de secado en sus factores de Disponibilidad y Rendimiento.</li><li>2. Controlar el peso del producto dosificado dentro de su rango de especificación a un nivel de confianza del 95%, por ende incrementar el valor de la capacidad de proceso.</li><li>3. Brindar la base para el establecimiento de un muestreo de aceptación para los pesos dosificados.</li></ol>

<b>Supuestos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El producto a envasar posee una granulometría controlada y uniforme.</li> <li>- Se debe utilizar el mismo equipo de secado y dosificador de polvos.</li> <li>- Se debe tener disponibilidad del producto, equipo y personal operario capacitado en el proceso.</li> </ul>
<b>Riesgos Potenciales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El proceso no permanezca constante en el tiempo de desarrollo del estudio.</li> <li>- No se cuenten con las herramientas tecnológicas para realizar los ajustes de los parámetros críticos de los equipos.</li> <li>- Falta de compromiso y apoyo de las personas involucradas.</li> </ul>
<b>Partes Interesadas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gerente General.</li> <li>- Gerente de Producción.</li> <li>- Directora Técnica del Laboratorio.</li> <li>- Planeamiento.</li> <li>- Jefe de Producción.</li> <li>- Jefe de Producción Penicilínicos.</li> </ul>

## 2. Voz de cliente

Se realiza una identificación de las necesidades expresas de los clientes dueños del proceso de envasado:

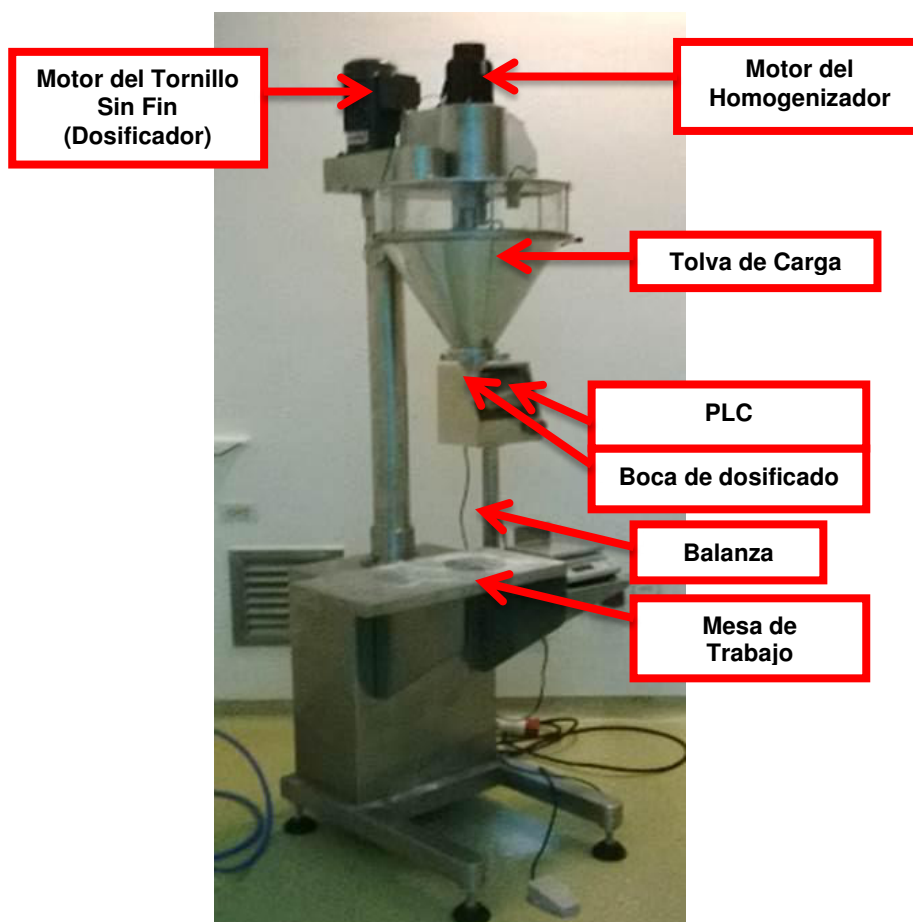
**Tabla 12:** Matriz de voz del cliente.

<b>Clientes</b>	<b>Características del proceso de envasado</b>
Operario de producción.	Eliminar la variación en los pesos de polvo dosificado por el equipo y los reajustes de programación constantes en el equipo.
Jefe de Planta Penicilínicos.	<p>Reducir el tiempo necesario para el secado de la materia prima a ser utilizada en la fabricación del producto.</p> <p>Reducir la manipulación del producto por pesos fuera de especificación.</p> <p>Reducir el proceso de inspección de pesos al 100% y pasar a un esquema de muestreo de aceptación.</p>
Jefe de Planeamiento.	Establecer un tiempo de proceso estándar y reproducible en el tiempo que permita calcular la capacidad instalada de la línea.
Directora Técnica del Laboratorio.	Asegurar que cada unidad envasada contenga producto dentro de las especificaciones de calidad establecidas.
Gerencia de Producción.	Incremento de la eficiencia del proceso para reducir el costo unitario del producto.





**Figura 6.** Equipo de Secado Estático – IMULSA



**Figura 7.** Dosificador de polvos – PHARMALINK.(Imagen tomada en planta).

### **3. Cuadro SIPOC del proceso secado y envasado**

La matriz SIPOC resume las variables de ingreso y salida para cada una de las operaciones desarrolladas en el presente trabajo. La tabla 13 y 14 señalan estas variables.

**Tabla 13.** SIPOC del proceso de secado

S (Suppliers)	I (Incomes)	P (Process)	O (Outcomes)	C (Client)
Personal de producción (Operario de fabricación).  Mantenimiento.  Proveedores calificados de Materias Primas.  Validaciones.  Metrología.	Pre-mezcla del producto.  Bandejas de secado.  Equipo de Secado Estático. Operario de producción.  Procedimiento de secado de productos.  Temperatura de secado.  Caudal de inyección de aire. Balanza halógena.  Procedimiento de manejo de la balanza halógena.  Procedimiento de muestreo.	<div>Extensión del producto en las bandejas de secado.</div> <div>↓</div> <div>Distribución de las bandejas de secado en el equipo de secado.</div> <div>↓</div> <div>Programación de la temperatura de proceso.</div> <div>↓</div> <div>Remoción del producto durante secado.</div> <div>↓</div> <div>Muestreo del producto.</div> <div>↓</div> <div>Determinación de humedad.</div>	Producto con contenido de humedad: < 2,0%.	<b>Clientes internos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Operación de mezcla final.</li> <li>▪ Planeamiento.</li> </ul> <b>Stakeholders</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gerencia General.</li> <li>▪ Gerencia Comercial.</li> <li>▪ Directora Técnica.</li> <li>▪ Jefe de Producción.</li> <li>▪ Jefe de Producción Penicilínicos.</li> <li>▪ Jefe de Control de Calidad.</li> </ul>

**Tabla 14:** SIPOC del proceso de envasado

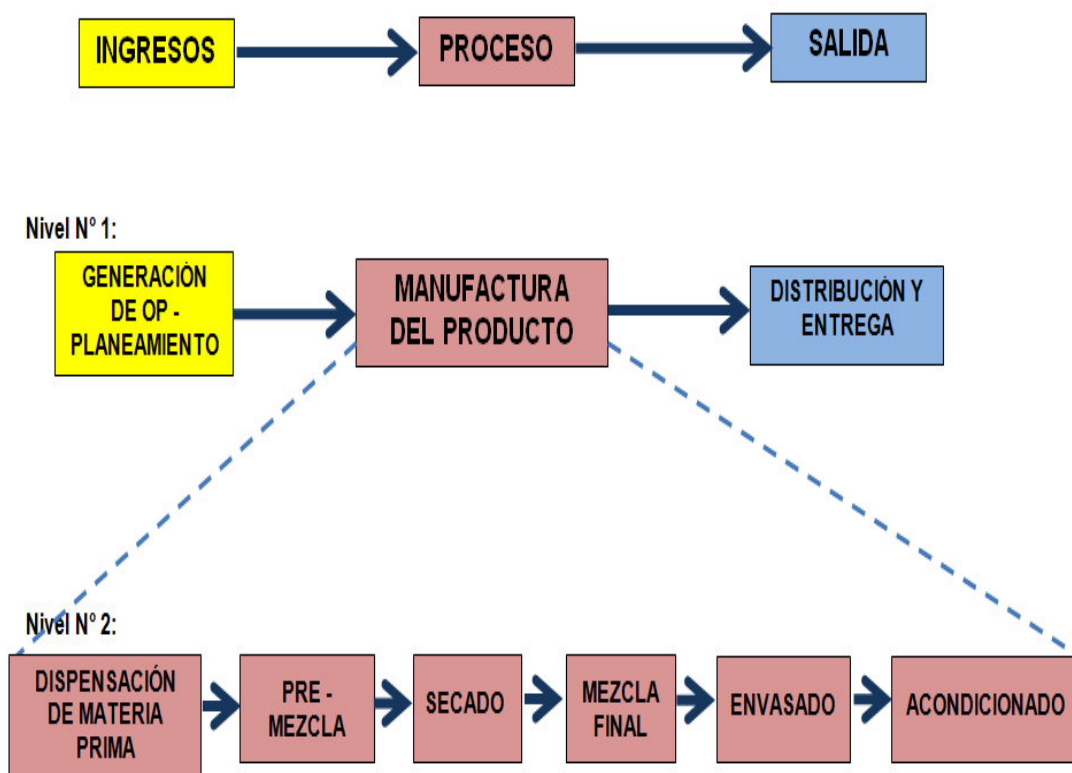
S (Suppliers)	I (Incomes)	P (Process)	O (Outcomes)	C (Client)
<p>Operario de fabricación (Mezcla).</p> <p>Mantenimiento.</p> <p>Proveedor de frascos y tapas.</p> <p>Validaciones</p> <p>Metrología</p>	<p>Bulk de Amoxicilina + Ácido Clavulánico PPSO</p> <p>Frasco Vidrio Ámbar 180 mL PILFER.</p> <p>Tapas Aluminio PILFER PROOF 28</p> <p>Operarios de Producción.</p> <p>Balanza electrónica.</p> <p>Pesa de ajuste.</p> <p>Equipo dosificador de polvos.</p> <p>Mesa de pesaje.</p>	<div> <div>Verificación del peso del Bulk y retiro del almacén de producto intermedio.</div> <div>↓</div> <div>Llenado de la guía de manufactura con los datos del proceso y producto.</div> <div>↓</div> <div>Llenado de la Tova de Carga con el Producto.</div> <div>↓</div> <div>Programación y ajuste del equipo.</div> <div>↓</div> <div>Ajuste de la balanza electrónica.</div> <div>↓</div> <div>Inicio del proceso de envasado de PPS.</div> </div>	<p>Frasco envasado con polvo color blanco ligeramente amarillo, olor a fresa.</p> <p>Contenido de producto en 27,25 g de polvo/frasco (25,89 – 28,61 g/frasco).</p> <p>Volumen de enrase: 105 mL.</p>	<p><b>Clientes Externos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cadena de Boticas.</li> <li>▪ Clínicas.</li> <li>▪ Hospitales.</li> <li>▪ Instituciones del estado.</li> <li>▪ Otros.</li> </ul> <p><b>Clientes internos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Área de Acondicionado.</li> <li>▪ Planeamiento.</li> <li>▪ Gerencia de Producción.</li> </ul> <p><b>Stakeholders</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gerencia General.</li> <li>▪ Gerencia Comercial.</li> <li>▪ Directora Técnica.</li> <li>▪ Jefe de Producción.</li> <li>▪ Jefe de Producción Penicilínicos.</li> <li>▪ Jefe de Control de Calidad.</li> </ul>

## 3.2 Medir / Identificación de riesgos

### 3.2.1 Medir

#### 1. Mapeo de proceso

Se realiza el mapeo del proceso de manufactura de polvos para suspensión oral a fin de identificar los parámetros de proceso y los parámetros de productos que están comprendidos entre los elementos de entrada y los elementos de salida. El flujograma obtenido queda señalado en la figura 8 (ver páginas 42, 43 y 44).













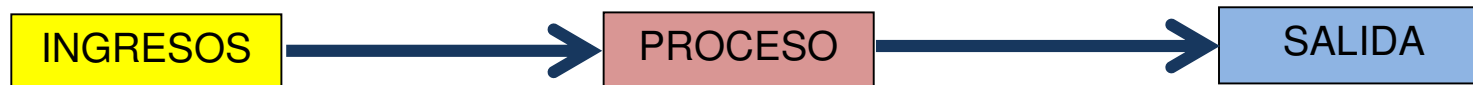
**Figura 8:** Representación del nivel 1 y nivel 2 comprendidos en el esquema de mapeo de proceso para el secado, mezcla y envasado de amoxicilina + ácido Clavulánico PPSO.

#### 2. Diagrama analítico de procesos (DAP):

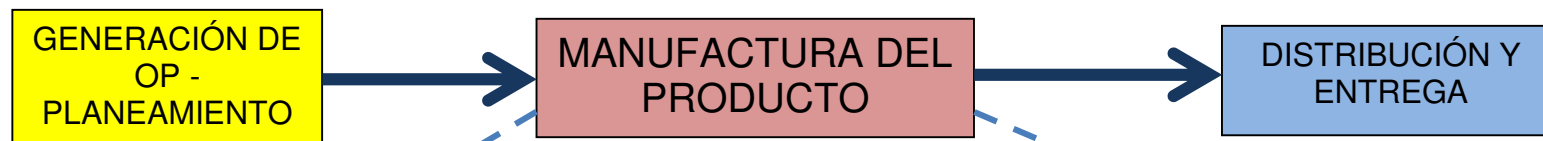
El DAP se elabora con el fin de representar el estado actual del proceso y las oportunidades de mejora. La tabla 15 presenta el DAP para el proceso de manufactura de polvos para suspensión oral.

**Tabla 15.** DAP para el proceso de fabricación y envasado de amoxicilina + ácido clavulánico Polvo Para Suspensión Oral.

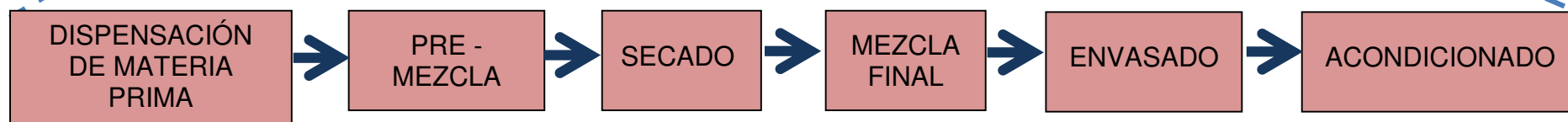
Análisis de proceso									
Planta:	Penicilínicos			Leyenda				N° de Diagrama	
Actividad:	Procesos de Mezcla de Productos Sólidos			Operación					01
				Transporte					
				Inspección					
Elaborado por:	L. Carranza / T. Quispe			Espera					
Fecha de elaboración	2014-01-24			Almacenamiento					
Descripción	Cant.	Dist.	Tiempo	Actividad					OBS.
									
Verificación de materia prima	1	68 m	20 min			X			-
Traslado a la sala de fabricación	1	315 m	15 min		X				-
Tamizado de excipientes	1	86 m	15 min	X					-
Carga a equipo mezclador (pre-mezcla)	1	18 m	5 min	X					-
Mezcla de excipientes a secar	1	10 m	10 min	X					-
Descarga de pre-mezcla	1	15 m	5 min	X					-
Traslado a sala de secado	1	49 m	5 min		X				-
Carga de producto a la estufa	1	71 m	20 min	X					Uso de estufa estática.
Secado de la pre-mezcla	-	-	8 640 min	X					No se requiere personal.
Toma de muestras de control	1	20 m	6 min	X					-
Traslado de muestra a control de procesos	1	250 m	15 min		X				Al edificio de control de calidad.
Análisis del contenido de humedad.	1	-	60 min			X			Punto de Control.
Espera de resultados de humedad	-	-	60 min				X		Método de Karl Fischer.
Descarga de mezcla	1	80 m	15 min	X					-
Traslado a sala de fabricación	1	49 m	3 min		X				-
Pesado de amoxicilina	1	480 m	60 min	X					Se realiza en cabina de pesadas de la sección.
Traslado a la sala de fabricación	1	33 m	5 min		X				-
Pesado de ácido clavulánico	1	710 m	90 min	X					Se pesa en la misma sala de fabricación.
Molienda de excipientes e IFA	2	500 m	80 min	X					Alta generación de polvo durante la molienda.
Carga a equipo mezclador	1	320 m	20 min	X					-
Mezcla final	1	20 m	40 min	X					Tiempo estándar validado.
Descarga de mezcla final	1	300 m	20 min	X					-
Toma de muestras de control	1	25 m	5 min	X					-
Traslado de muestra a control de calidad físico-químico	1	280 m	15 min		X				-
Traslado de producto a almacén de productos intermedios	1	15 m	6 min		X				-
Análisis de uniformidad de mezcla	1	-	1 020 min			X			Punto de Control.
Almacenamiento – espera de resultados de uniformidad	-	-	1 020 min					X	-
Ingreso de Material de empaque a la sala de envasado	1	90 m	20 min		X				-
Programación del equipo dosificador	1	2 m	10 min	X					-
Proceso de envasado de PPSO	4	-	2 400 min	X					Inspección al 100 % del producto envasado.
Corrección de pesos envasados	1	-	2 400 min			X			-



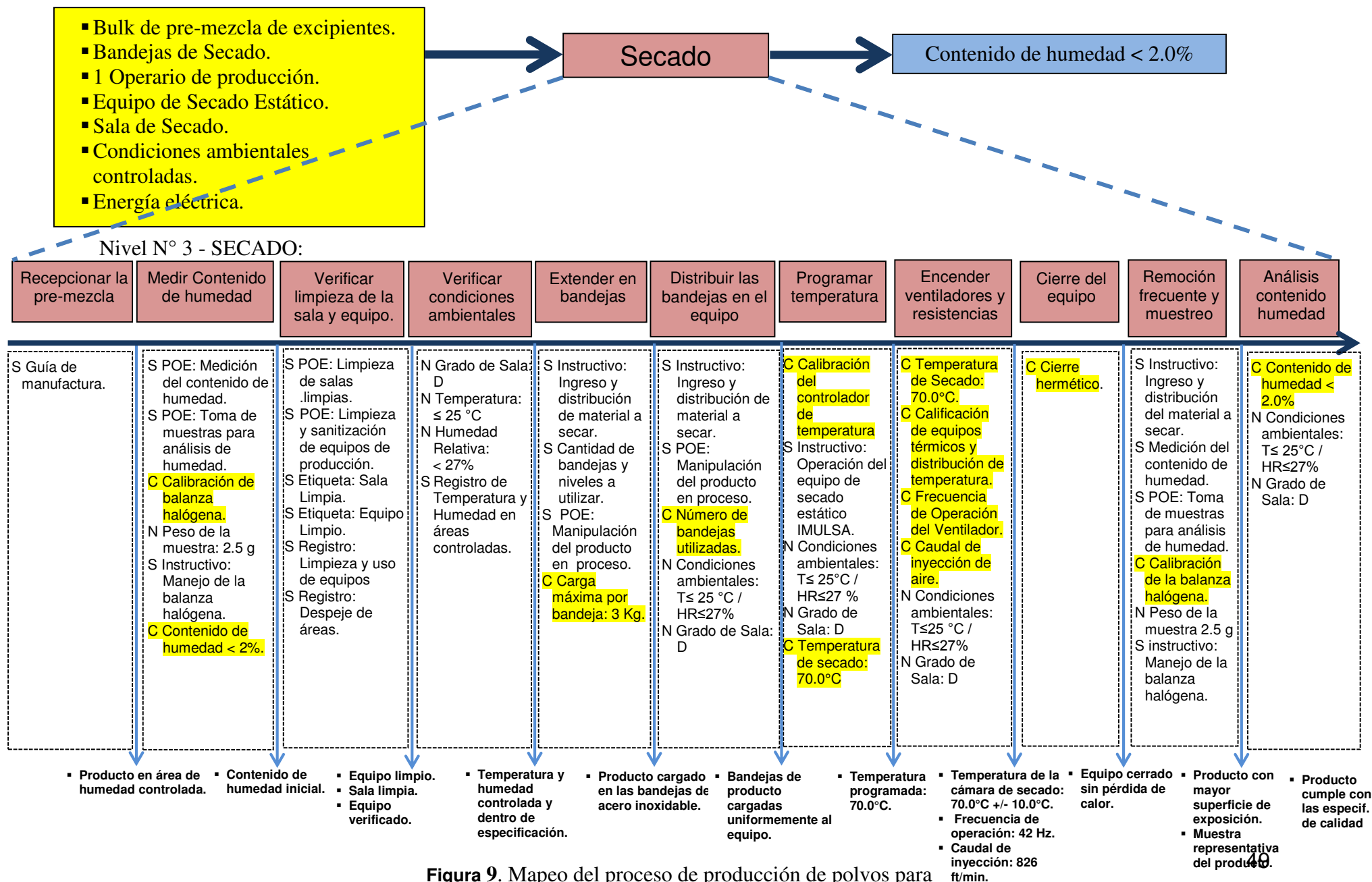
**Nivel N° 1:**



**Nivel N° 2:**

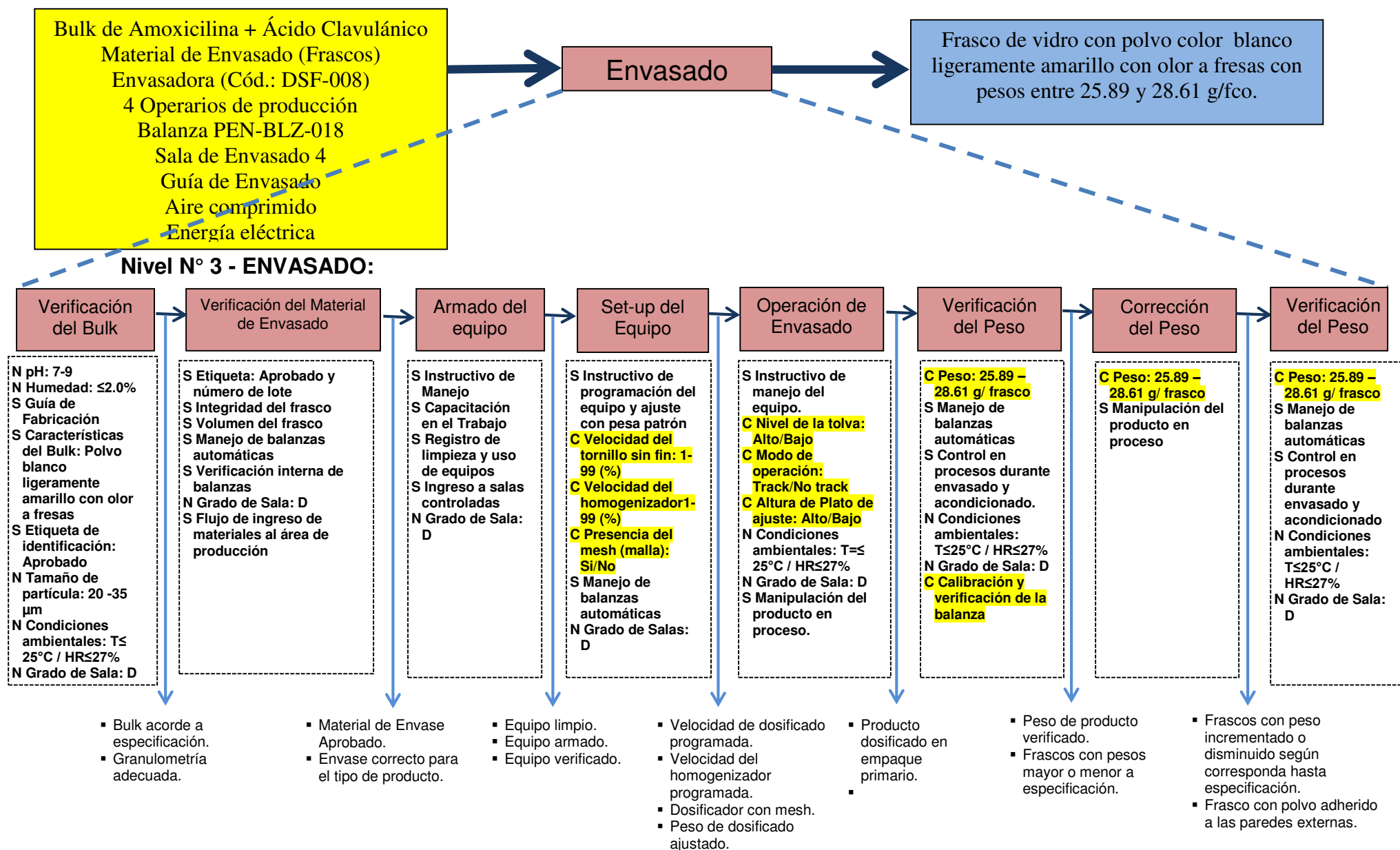


**Figura 9.** Mapeo del proceso de producción de polvos para suspensión oral



**Figura 9.** Mapeo del proceso de producción de polvos para suspensión oral. (Continuación)





**Figura 9.** Mapeo del proceso de producción de polvos para suspensión oral. (Continuación)

### 3. Prueba de Repetibilidad y Reproducibilidad (Gage R&R)

El laboratorio como medio para garantizar la calidad de sus procesos, establece el control de sus diferentes instrumentos a través de calibraciones periódicas (tabla 16) y actividades de verificación los cuales se ven reflejados en Procedimientos Operativos Estándar (POE's). El Gage R&R es una prueba utilizada para corroborar las dos principales fuentes de variación: a) El instrumento, a través de la evaluación de la repetibilidad y, b) El (los) operador(es), a través de la reproducibilidad.

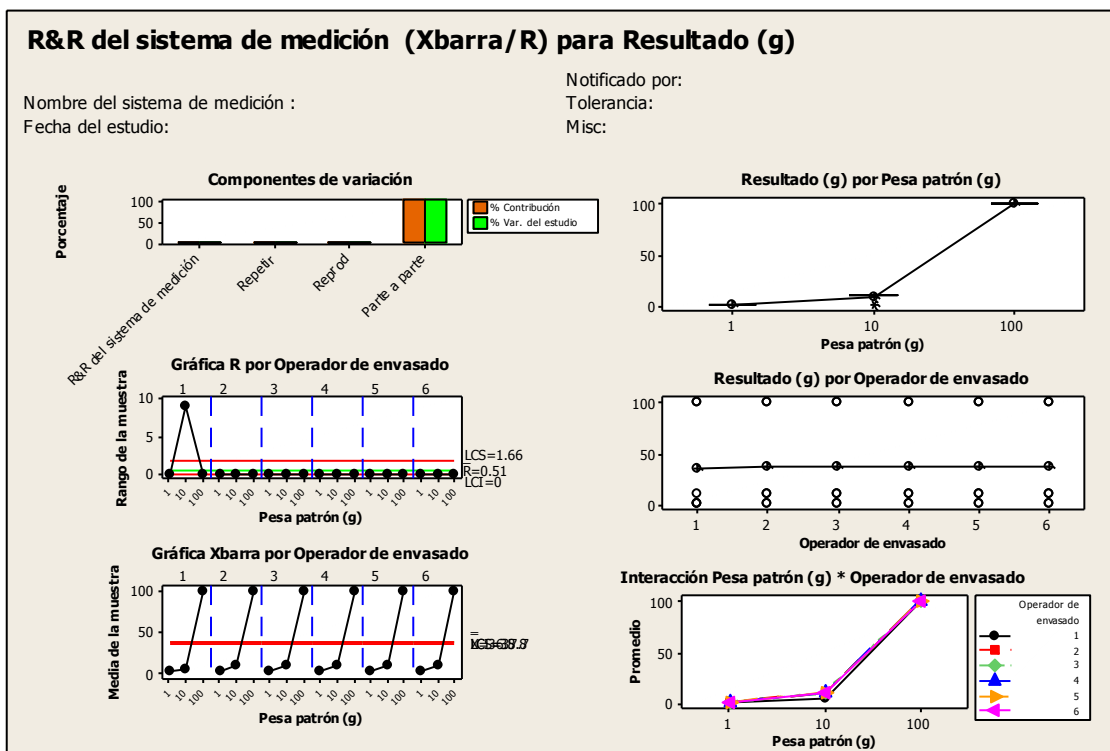
**Tabla 16.** Programa de calibraciones 2015.

CÓDIGO	INSTRUMENTO	MARCA	MODELO	SERIE	ALCANCE	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
PEN-BAL-013	Balanza	A&D COMPANY LIMITED	FX300i	15601217	320 g						X/C						X/C
PEN-BAL-018	Balanza	OHAUS	AV212C	803339	210 g					X/C						X/C	
PEN-BAL-039	Balanza	LIGHTEVER	LAWH-30K	Z090406113	30 kg						X/C						X/C
PEN-BAL-053	Balanza	LIGHTEVER SOLO PESO		Z0910039	150 Kg					X/C						X/C	
PEN-BAL-061	Balanza	A&D COMPANY LIMITED	FX200i	15614587	220 g		X/C						X/C				
PEN-BAL-062	Balanza	A&D COMPANY LIMITED	FX200i	15614335	220 g		X/C						X/C				
PEN-BAL-066	Balanza	A&D COMPANY LIMITED	FX300i	15603794	320 g		X/C						X/C				
PEN-BAL-067	Balanza	A&D COMPANY LIMITED	FX300i	15603799	320 g		X/C						X/C				
PEN-BAL-071	Balanza	TSCALE	CW	2724016045	300 kg						X/C						X/C
PEN-BAL-076	Balanza	OHAUS	T21P	8033110574	150 Kg			X/C									
PEN-BAL-077	Balanza	OHAUS	T21P	8033422034	Máx. 150 Kg				X/C						X/C		
PEN-BAL-078	Balanza	OHAUS	PA313	B251641698	Máx. 310 g				X/C						X/C		
PEN-BAL-079	Balanza	OHAUS	PA313	B251641704	Máx. 310 g				X/C						X/C		
PEN-BAL-080	Balanza	OHAUS	SPJ402	B236275829	400 g				X/C						X/C		
PEN-BAL-084	Balanza	OHAUS	PA313	B314203847	310 g						X/C						X/C
PEN-BAL-085	Balanza	OHAUS	PA313	B314203860	310 g						X/C						X/C
PEN-BAL-086	Balanza	OHAUS	PA313	B314203862	310 g						X/C						X/C
PEN-BAL-096	Balanza	A&D COMPANY LIMITED	FX200i	15618678	Máx. 220 g				X/C						X/C		
PEN-BAL-097	Balanza	A&D COMPANY LIMITED	FX200i	15620860	Máx. 220 g				X/C						X/C		
PEN-BAL-098	Balanza	A&D COMPANY LIMITED	FX200i	15617221	Máx. 220 g				X/C						X/C		
PEN-BAL-099	Balanza	A&D COMPANY LIMITED	FX200i	15618674	Máx. 220 g				X/C						X/C		
PEN-BAL-101	Balanza	TSCALE	BW	6723023137	Máx. 150 Kg				X/C						X/C		
PEN-BAL-102	Balanza	TSCALE	BW	6723023036	Máx. 150 Kg				X/C						X/C		
PEN-BAL-103	Balanza	TSCALE	BW	672302353	Máx. 150 Kg				X/C						X/C		
PEN-BAL-104	Balanza	TSCALE	BW	6723023013	Máx. 150 Kg				X/C						X/C		
PEN-BAL-106	Balanza	OHAUS	T21P	8034130728	Máx. 150 Kg				X/C						X/C		
PEN-BAL-107	Balanza	OHAUS	PA313	B403213719	Máx. 310 g	X/C											
PEN-BAL-108	Balanza	OHAUS	PA313	B403213711	Máx. 310 g	X/C											
PEN-BAL-109	Balanza	OHAUS	T31P	B434955086	Máx. 150 Kg	X/C											
PEN-BAL-110	Balanza	OHAUS	T31P	B434955076	Máx. 150 Kg	X/C											
PEN-BAL-111	Balanza	OHAUS	PA313	B438060811	310 g		X/C										
PEN-BAL-112	Balanza	OHAUS	PA313	B438060803	310 g		X/C										

La tabla 17 resume los valores de pesos patrón (Pesas patrón), operadores evaluados y resultados del proceso de medición obtenidas durante la prueba.

**Tabla 17.** Resumen de data utilizada para la prueba de Repetibilidad y Reproducibilidad para la balanza PEN-BAL-018.

Pesas Patrón (g)	Operador de Envasado	Resultado (g)
1	1	1,01
1	1	1,01
10	1	10,01
10	1	10,00
100	1	100,02
100	1	100,01
1	2	1,00
1	2	0,98
10	2	1,01
10	2	10,01
100	2	100,02
100	2	100,00
1	3	1,00
1	3	1,01
10	3	10,01
10	3	10,00
100	3	100,00
100	3	99,97
1	4	0,99
1	4	1,01
10	4	10,00
10	4	10,00
100	4	99,99
100	4	99,99
1	5	1,00
1	5	1,00
10	5	10,00
10	5	10,00
100	5	100,00
100	5	100,01
1	6	0,98
1	6	0,99
10	6	10,01
10	6	10,00
100	6	99,98
100	6	99,98



30/11 15:13:14

Figura 10. Gráfico Gage R&R

Bienvenido a Minitab, presione F1 para obtener ayuda.  
Recuperando proyecto desde el archivo: 'C:\USERS\HOME\DESKTOP\PROYECTO  
SS -  
PPSO.MPJ'

## Resultados para: Gage R&R

### Estudio R&R del sistema de medición - Método XBarra/R

Fuente	CompVar	%Contribución (de CompVar)
R&R del sistema de medición total	0,48	0,02
Repetibilidad	0,20	0,01
Reproducibilidad	0,28	0,01
Parte a parte	2686,56	99,98
Variación total	2687,04	100,00

La contribución de Repetibilidad y Reproducibilidad a la variabilidad es 0,02% y 0,01% mientras que la gran parte de la contribución se debe a Parte a Parte.

Fuente	Desv.Est. (DE)	Var. del estudio (6 * DE)
R&R del sistema de medición total	0,6946	4,167
Repetibilidad	0,4511	2,707
Reproducibilidad	0,5281	3,169
Parte a parte	51,8320	310,992
Variación total	51,8367	311,020

Fuente	%Var. del estudio (%VE)
R&R del sistema de medición total	1,34
Repetibilidad	0,87
Reproducibilidad	1,02
Parte a parte	99,99
Variación total	100,00

El sistema de medición total es el 1,34% de la variabilidad del estudio lo cual es menor al 10% considerado como óptimo.

Número de categorías distintas = 105

El sistema puede distinguir un número de 105 partes lo cual lo hace adecuado para el trabajo.  
Especificación: > 5 categorías.

#### 4. Normalidad del proceso

Se realizó un muestreo comprendido en un turno de trabajo con el uso del equipo Dosificadora de Polvos – PHARMALINK (Cód.: DSF-008, tablas 18 y19).

##### Planteamiento de Hipótesis

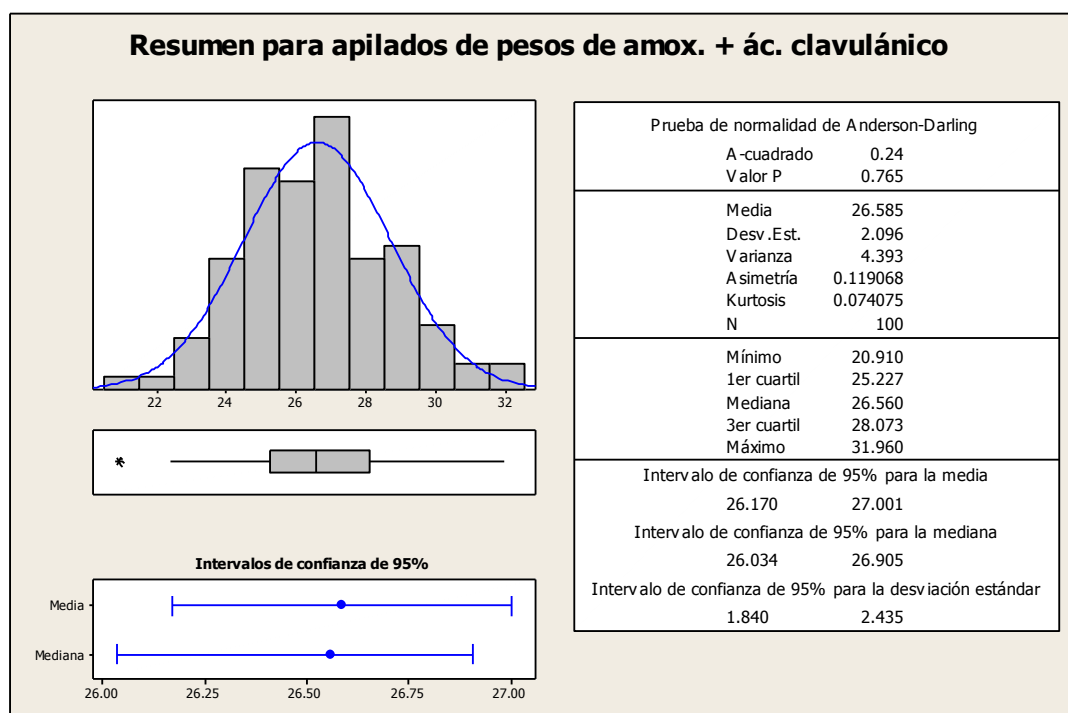
**Ho:** Pvalor > 0.05 (Los datos provienen de una población normal)

**Hi:** Pvalor < 0.05 (Los datos no provienen de una población normal)

**Tabla 18.** Datos recolectados en base al muestreo realizado a un turno de trabajo

	C2	C25-T	C26-T	C27-T	C28-T	C29-T	C30-T	C31-T	C32-T	C33-T	C34-T
1		26,10	25,21	26,86	24,41	29,22	26,92	26,77	25,69	25,05	29,97
2		25,12	26,39	23,35	27,23	26,58	22,95	28,13	26,29	30,88	29,76
3		29,09	24,36	23,79	25,83	24,35	25,65	26,63	24,64	23,84	26,81
4		25,25	25,20	26,40	29,80	30,59	25,57	31,96	26,96	26,48	27,29
5		29,13	24,54	26,43	26,63	26,90	27,26	24,36	28,74	29,67	25,33
6		27,26	28,21	25,34	28,21	25,22	25,37	26,38	26,06	29,32	27,99
7		24,41	30,00	27,23	27,57	25,31	26,20	25,19	26,90	25,40	20,91
8		22,54	23,76	25,83	27,81	25,96	27,86	28,54	28,10	48,95	26,70
9		27,74	28,76	27,71	27,21	25,37	25,12	29,60	31,78	29,07	26,54
10		27,26	28,74	28,63	25,30	27,07	28,12	23,10	22,40	23,50	23,74

**Tabla 19.** Datos de medidas de tendencia central, dispersión y probabilidad normal de los datos recolectados

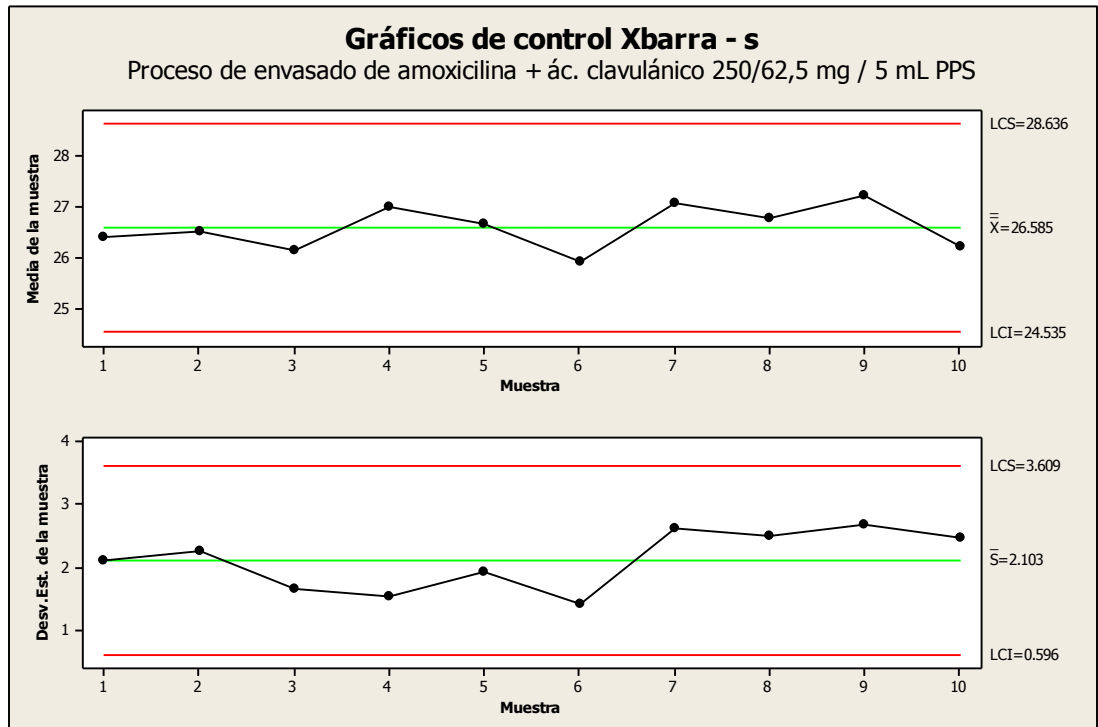


Se realiza un resumen gráfico para la columna de apilados

**Resultado:** Se obtiene un Pvalor de 0,765

**Conclusión:** dado que se obtiene un valor mayor a 0,05 se concluye que los datos provienen de una población normal

## 5. Gráfico de control



**Figura 11:** Gráfico de control estadístico

**Resultado:** todos los puntos de valores promedios y desviación estándar para los subgrupos se encuentran dentro de los límites de control y no se presenta ninguna situación fuera de control estadístico.

**Conclusión:** El proceso de envasado amoxicilina + ácido clavulánico 250/62,5mg / 5 mL PPS se encuentra en control estadístico.

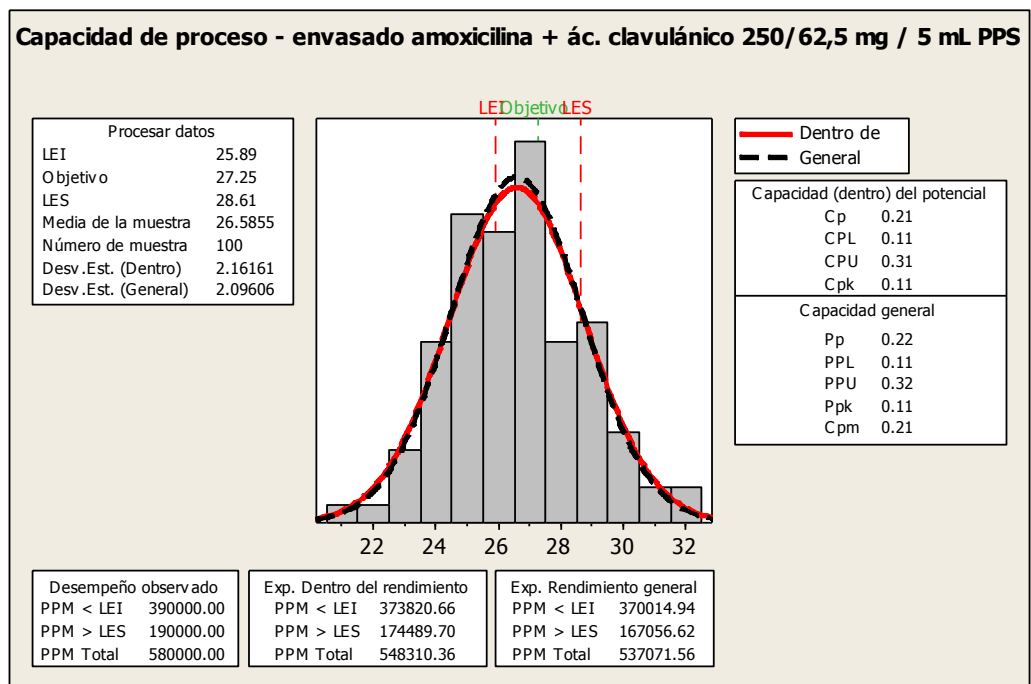
## 6. Capacidad Inicial del Proceso

Una vez cumplidos los requisitos de normalidad y control en proceso se procedió a calcular la capacidad de proceso con los datos señalados en la tabla 18.

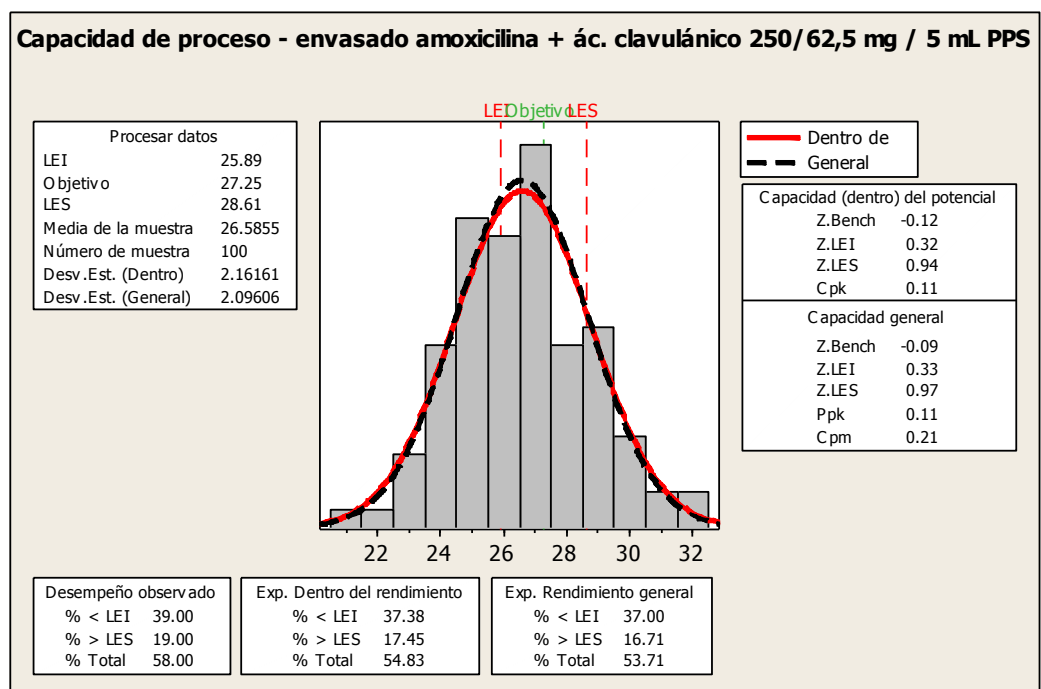
**Límite Superior de Especificación:** 28,61 g/frasco

**Límite Inferior de Especificación:** 25,89 g/frasco

**Objetivo:** 27,25 g/frasco



**Figura 12.** Capacidad de proceso en valores Cp



**Figura 13.** Capacidad de proceso en niveles sigma

**Resultado:** se obtiene un índice de Capacidad de Proceso (Cp) de 0,21, un nivel sigma de -0,12 con un porcentaje de error de 58,0 %.

**Conclusión:** el proceso es No capaz, presentando una capacidad deficiente y un alto porcentaje de productos fuera de especificación por lo que es necesario desarrollar un proceso de mejora a la operación de envasado del producto.

### 3.2.2 Identificación de riesgos

La metodología para la realización de la identificación y análisis de riesgos para los procesos de mezcla se realizó a través de la aplicación del Diagrama de Ishikawa cuya columna será segmentada en base al método de las 6M (figura 14)

- **Personal Operario**

Incluye al personal involucrado de manera directa en las operaciones realizadas.

- **Equipo utilizado**

Equipo utilizado durante todas las operaciones realizadas.

- **Materia Prima utilizada**

Características de los diferentes insumos que componen la fórmula del producto.

- **Procedimiento de Trabajo**

Metodología de la forma de trabajo, criterios establecidos para el mismo que deben ser seguidos durante todo el proceso de fabricación (mezcla).

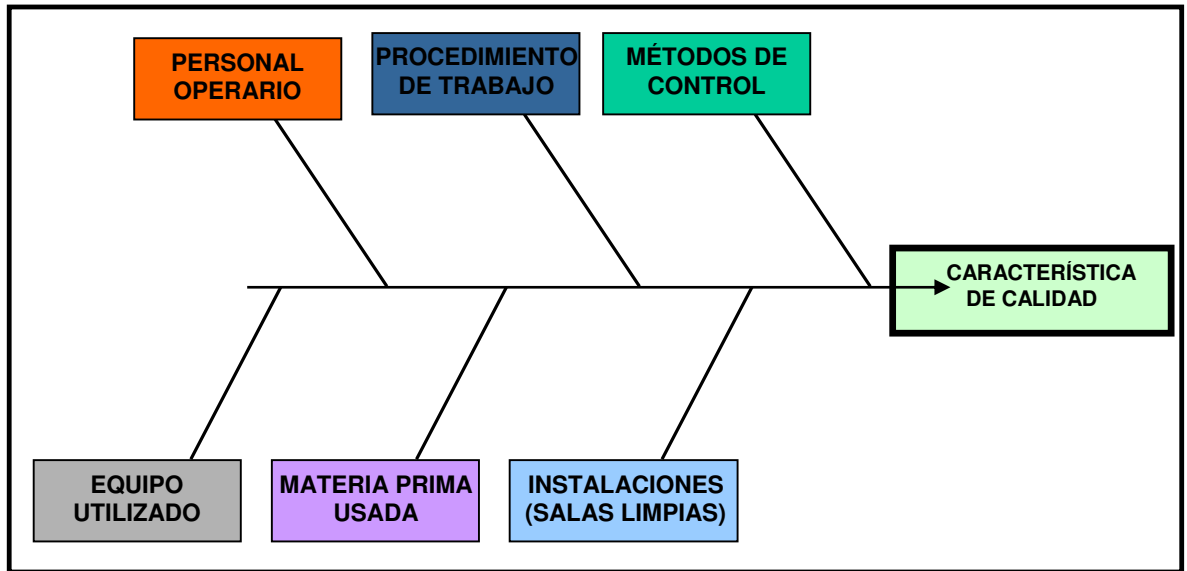
- **Ambiente o Sala limpia**

Es el ambiente físico, de condiciones de trabajo controladas, en donde se realizan las diferentes operaciones de secado, molienda y mezcla de los diferentes insumos.

- **Métodos de Control**

Todas aquellas actividades dirigidas a controlar, analizar y aprobar el producto de un proceso de mezcla.





**Figura 14:** Diagrama de Ishikawa utilizado durante la identificación de riesgos.

### **1. Elaboración de Diagrama de Ishikawa**

- a) Para el proceso de secado. (Figura 15)
- b) Para el proceso de envasado. (Figura 16)

## Diagrama de Ishikawa para el secado de excipientes

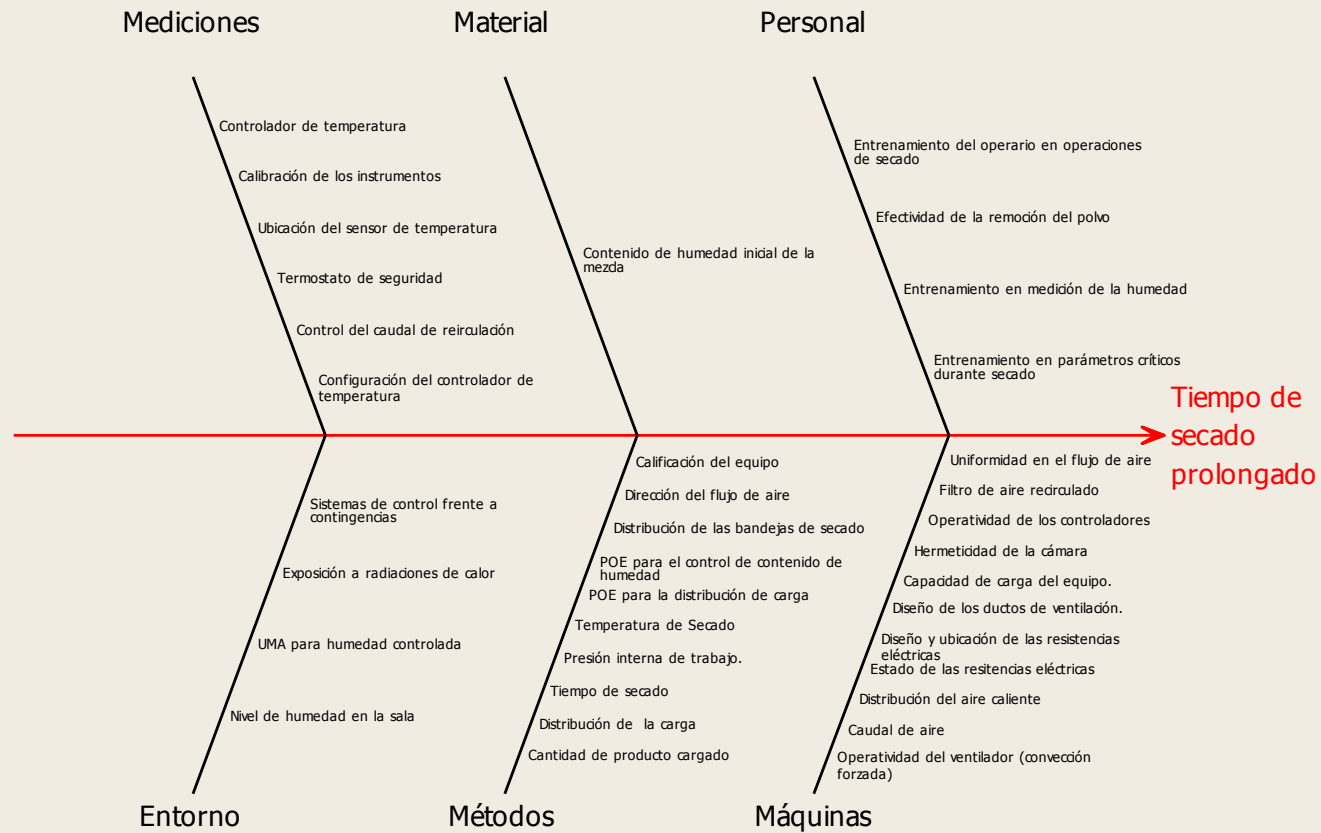


Figura 15. Evaluación de 6M para identificar posibles factores críticos en secado.

## Diagrama de Ishikawa para el envasado de amox. + ác. clavulánico 250/62,5 mg PPS

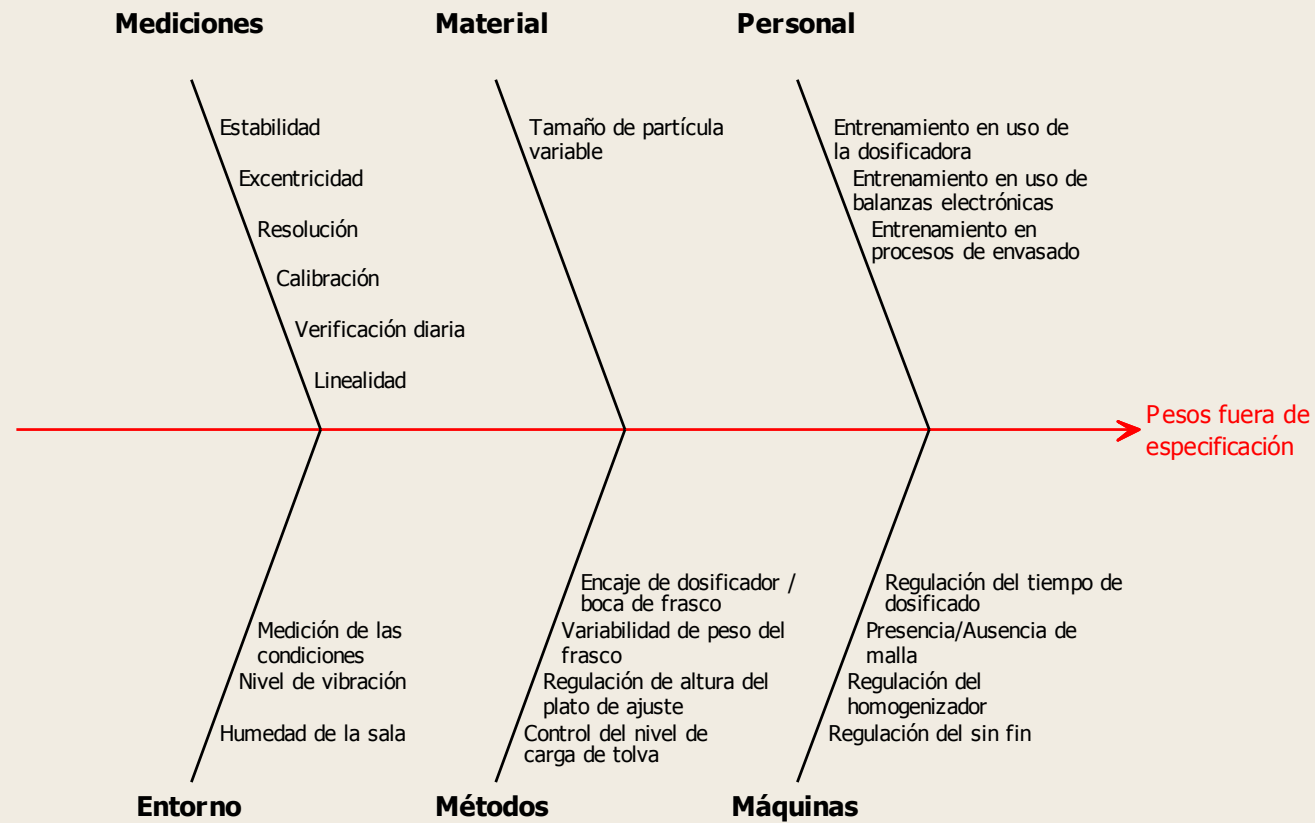


Figura 16. Evaluación de 6M para identificar posibles factores críticos en envasado.

### 3.3 Analizar /Análisis de riesgo – evaluación de riesgo

#### 3.3.1 FMEA

##### 1. Criterios de Evaluación

**Tabla 20.** Criterios de evaluación y escala de calificación para Severidad, Ocurrencia y Detectabilidad.

<b>Severidad</b>	<b>Nivel de severidad</b>	<b>Valor</b>	<b>Descripción</b>
	Insignificante	1	Afecta levemente el CQA de la salida del equipo / sistema / proceso.
	Leve	2	Disminuye el desempeño con un impacto menor del CQA del producto del equipo / sistema / proceso.
	Moderada	3	Impacta el CQA de la salida del equipo / sistema / proceso. Afecta los niveles de desempeño.
	Grave	4	Afecta seriamente el desempeño del proceso y el CQA de la salida del equipo / sistema / proceso.
	Muy grave	5	Afecta totalmente la calidad del producto o al personal.
<b>Probabilidad de ocurrencia</b>	<b>Nivel de ocurrencia</b>	<b>Valor</b>	<b>Descripción</b>
	Muy baja	1	La falla tiene muy baja probabilidad de ocurrencia. El proceso posee una alta automatización, supervisión y entrenamiento.
	Baja	2	La falla presenta incidentes aislados. El proceso es automatizado, además de supervisado constantemente.
	Moderada	3	Fallas ocasionales. Procesos con poca tecnología pero con personal entrenado.
	Alta	4	La falla tiene una frecuencia continua. Proceso altamente variable, muy dependiente del operador.
	Muy alta	5	La falla se presenta de manera seguida. Proceso descontrolado.
<b>Detectabilidad</b>	<b>Nivel de detección</b>	<b>Valor</b>	<b>Descripción</b>
	Muy baja	5	No existe un control establecido para el modo de falla, no existen procedimientos o instrumentos de control.
	Baja	4	No se ha implementado procedimiento de control y los factores críticos no se encuentran a simple vista.
	Moderada	3	Se cuenta con procedimientos implementados pero no son realizados de manera confiable.
	Alta	2	Se cuenta con instrumentos de control instalados, procedimientos de control elaborados y personal entrenado.
	Muy alta	1	El proceso es altamente automatizado con controles en tiempo real, procedimientos de control y personal entrenado.

##### 2. Nivel de riesgo aceptable

Se establece como nivel de riesgo aceptable al producto obtenido de:

**Tabla 21.** Cálculo del nivel máximo valor de riesgo aceptable.

<b>Aspecto</b>	<b>Nivel</b>	<b>Valor</b>
<b>Severidad</b>	Moderada	3
<b>Ocurrencia</b>	Moderada	3
<b>Detectabilidad</b>	Moderada	3
<b>Nivel máximo de riesgo aceptable</b>		<b>27</b>

Tabla 22: Matriz FMEA

FMEA – Operación de secado									
Ítem	Detalle	Modo de falla	Efecto	Situación actual	Causa raíz	Índices			NPR
						S	O	D	
1	Controlador de temperatura	Controlador no regula la temperatura de la cámara de trabajo.	<b>Altas temperaturas:</b> degradación de la MP en proceso de secado. <b>Bajas temperaturas:</b> reducida eficiencia del proceso / posible contaminación microbiana.	El equipo cuenta con un controlador de temperatura.	N.A.	4	3	3	36
2	Calibración de los instrumentos.	Instrumentos de medición de PCP no calibrados.	El instrumento presenta mucha deriva entre la temperatura programada y la temperatura corregida.	El instrumento no posee calibración vigente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se incluyó el instrumento en el programa de calibraciones.</li> <li>Falta de supervisión por parte del personal.</li> </ul>	4	3	3	36
3	Ubicación del sensor de temperatura.	Sensor ubicado en un punto no representativo de la cámara de trabajo.	Temperatura de trabajo no óptima.	El sensor de temperatura se encuentra en contacto con la superficie interna de la cámara.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desconocimiento por parte del personal técnico de mantenimiento.</li> <li>Debilidad del URS.</li> </ul>	4	5	4	80
4	Termostato de seguridad	Incremento descontrolado de la temperatura al interior de la cámara de trabajo.	Degradación de la MP ubicada al interior de la cámara.	El equipo posee un termostato configurado a 90.0 °C.	N.A.	5	2	2	20
5	Control del caudal de aire de recirculación.	No existe un control sobre el caudal de inyección del aire que recircula al interior de la cámara.	Reducción de la eficiencia del proceso. Secado no uniforme.	El equipo posee un variador de velocidad para el control del ventilador interno.	N.A.	2	2	3	12
6	Configuración del controlador de temperatura.	Inefectivo control de la curva de funcionamiento de las resistencias eléctricas.	Temperatura de secado fuera de especificación.	No se cuenta con registros de la configuración del instrumento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Equipo no calificado.</li> <li>Debilidad en el uso del control de cambios.</li> </ul>	4	5	5	100
7	Contenido de humedad inicial de mezcla.	Diferentes valores de humedad entre los diferentes excipientes.	Tiempos variables de secado.	Se realiza una pre-mezcla de los excipientes.	N.A.	1	4	2	8

**Tabla 22. Matriz FMEA**

(Continuación)

Ítem	Detalle	Modo de falla	Efecto	Situación actual	Causa raíz	Índices			NPR
						S	O	D	
8	Entrenamiento del operario en operaciones de secado.	Variabilidad en el proceso por personal inexperto.	Proceso no reproducible entre diferentes batch.	El personal operario es experimentado y cuenta con capacitaciones específicas para sus funciones.	N.A.	3	2	2	12
9	Efectividad de la remoción del polvo.	Remoción ineficiente.	Secado no uniforme. Formación de grumos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se dispone de utensilio alguno para la remoción de la mezcla.</li> <li>No existe instructivo que señale la forma de realización de esta actividad.</li> </ul>	Falta de formalización de la actividad por medio de un instructivo.	2	5	4	40
10	Entrenamiento en medición de la humedad.	Mediciones no representativas del estado del producto al interior del equipo.	Resultados no representativos.	El muestreo se realiza a diferentes niveles de la cámara de secado.	N.A.	2	4	3	24
11	Sistema de control ante contingencias.	El aire que ingresa al equipo posee valores altos de humedad.	Tiempos prolongados de proceso.	No existe forma de alarma para detectar valores altos de humedad en la sala de secado.	Falta de sistemas ANDON (Gestión visual).	3	2	2	12
12	Exposición a superficies de calor radiante.	El equipo se ubica junto a superficies que irradian calor.	Funcionamiento alterado del equipo debido a interferencias.	El equipo se encuentra dentro de una sala limpia sin exposición a este tipo de fuentes de calor.	N.A.	3	1	2	6
13	UMA para humedad controlada.	La UMA no posee capacidad para controlar las condiciones de humedad para el aire que se inyecta a sala.	Valores de humedad fuera de especificación dentro de sala.	La UMA posee una unidad de evaporación para bajar el %HR hasta especificación.	N.A.	3	2	2	12
14	Nivel de humedad en la sala de secado.	No se controla el valor de %HR al interior de la sala.	Incumplimiento de las BPM.	Se cuenta con un termohigrómetro para el control de la humedad relativa de la sala.	N.A.	3	1	2	6

**Tabla 22, Matriz FMEA**

(Continuación)

Ítem	Detalle	Modo de falla	Efecto	Situación actual	Causa raíz	Índices			NPR
						S	O	D	
15	Calificación del equipo.	Equipo no posee calificación aprobada.	Incumplimiento de las BPM.	El equipo se encuentra en evaluación previa a su calificación.	<ul style="list-style-type: none"> <li>La actividad se encuentra considerada en programa.</li> <li>En evaluación previa a calificación.</li> </ul>	4	3	3	36
16	Dirección del flujo de aire.	Dirección de aire variable a lo largo de la cámara de secado.	Secado no uniforme.	No existe registro de una visualización del flujo de aire en el equipo.	Calificación pendiente.	3	5	4	60
17	Distribución de las bandejas de carga.	Distribución no homogénea	Secado no uniforme.	No existe instructivo o forma de trabajo estándar para esta operación.	Falta de elaboración de instructivo.	3	4	4	48
18	POE para el control del contenido de humedad.	No existe POE que regule los requisitos para la toma de muestras y determinación del contenido de humedad.	Muestras y valores de contenido de humedad no representativos del proceso.	Se cuenta con POE para las actividades de muestreo y técnica analítica para la determinación de contenido de humedad.	N.A.	3	1	2	6
19	Instructivo para la distribución de la carga.	El producto cargado al equipo se distribuye sin ningún patrón establecido para el mismo.	Secado no uniforme.	No existe instructivo o forma de trabajo estándar para esta operación.	Falta de elaboración de instructivo.	3	4	4	48
20	Temperatura de Secado.	La temperatura de secado no es la óptima del proceso.	Degradación de las materias primas. Reducción de la eficiencia del proceso.	La temperatura de trabajo fue establecida en base a los estudios desarrollados por el área de Investigación y Desarrollo.	N.A.	4	2	2	16
21	Presión interna de trabajo.	La presión al interior de la cámara de secado posee valores positivos.	Incrementa el valor de tensión superficial reduciendo la eficiencia del proceso.	El caudal de inyección es mayor a la extracción ya que no se cuenta con extracción de aire.	Diseño del equipo inadecuado.	2	5	5	50

**Tabla 22. Matriz FMEA**

(Continuación)

Ítem	Detalle	Modo de falla	Efecto	Situación actual	Causa raíz	Índices			NPR
						S	O	D	
22	Tiempo de secado.	El tiempo de secado del proceso no es estándar.	Riesgo para la integridad y pureza de las materias primas al interior ya que puede generar degradaciones.	El tiempo de secado actual utilizado es muy extenso (Ver DAP) a su vez que variable.	No se controlan las variables críticas del proceso.	2	5	2	20
24	Uniformidad en el flujo de aire.	Flujos de aire variables a lo largo de la cámara de secado.	Secado no uniforme.	No existe registro de una visualización del flujo de aire en el equipo.	Calificación pendiente.	3	5	4	60
25	Filtro de aire en recirculación.	Ausencia de un filtro HEPA para recirculación de aire.	Riesgo de contaminación cruzada o por partículas de polvo.	El equipo no posee filtro HEPA en los ductos de recirculación ya que su diseño no considera la recirculación de aire y solo utiliza aire fresco.	N.A.	4	2	2	16
26	Operatividad de los controladores.	Los controladores se encuentran dañados y/o bloqueados.	Control inadecuado de las funciones y/o programaciones del equipo.	Los controladores se encuentran en buen estado de funcionamiento, además se cuenta con controladores para todos los parámetros críticos del proceso.	N.A.	4	1	2	8
27	Hermeticidad de la cámara.	Pérdida de aire caliente por aperturas en la puerta de la cámara de secado.	Reduce la eficiencia del proceso por pérdida de aire caliente.	Se evidencia la presencia de gomas resacas en la junta de la puerta.	Falta de mantenimiento preventivo.	3	4	3	36
28	Capacidad de carga del equipo.	Se sobrecarga el equipo con material a secar.	Problemas en la uniformidad y eficiencia del proceso de secado.	Se desconoce la capacidad del equipo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se cuenta con manual del fabricante.</li> <li>Equipo heredado sin documentación relacionada.</li> </ul>	1	4	4	16
29	Diseño de los ductos de ventilación.	Los ductos de ventilación poseen un pobre diseño que no facilita la distribución del aire al interior.	Mala distribución del aire. Afecta el rendimiento del proceso.	No se poseen baffles para la distribución del aire en su paso por el equipo.	Deficiencia de BPI (Buenas Prácticas de Ingeniería).	3	4	5	60



**Tabla 22. Matriz FMEA**

(Continuación)

Ítem	Detalle	Modo de falla	Efecto	Situación actual	Causa raíz	Índices			NPR
						S	O	D	
30	Diseño y ubicación de las resistencias eléctricas.	Resistencias elaboradas en materiales no sanitarios que desprenden partículas de óxido.	Contaminación del producto por materiales extraños.	Resistencias elaboradas en acero inoxidable 304.	N.A.	4	1	5	20
		Tamaño no adecuado de las resistencias con respecto del volumen de aire manejado.	Proceso no eficiente por inyección de, ambos, aire caliente y frío a la cámara de secado.	El tamaño del banco de resistencias posee un tamaño adecuado para el diámetro del ducto, sin embargo algunas resistencias están no operativas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de mantenimiento preventivo en el equipo.</li> <li>Falta reforzar los ítems a verificar durante los trabajos de mantenimiento.</li> </ul>	3	4	4	48
31	Distribución de la temperatura al interior del equipo.	Distribución de temperatura no uniforme en la cámara de secado.	Secado no uniforme. Reducida eficiencia del proceso.	Calificación de desempeño del equipo pendiente.	Distribución no uniforme del aire al interior de la cámara de secado.	4	5	2	40
32	Caudal del aire de inyección.	Reducido caudal de inyección de aire.	Problemas con la generación de la convección forzada.	El caudal actual del proceso es el suficiente para generar un flujo turbulento al interior de la cámara pero en determinadas zonas.	N.A.	2	3	3	18
33	Operatividad del ventilador.	El ventilador no funciona de manera correcta.	Problemas en la generación del flujo turbulento requerido.	El ventilador se encuentra totalmente operativo y posee un variador de frecuencia para regular su velocidad.	N.A.	3	2	2	12

Tabla 23. Matriz FMEA

FMEA – Operación de envasado									
Ítem	Detalle	Modo de falla	Efecto	Situación actual	Causa raíz	Índices			NPR
						S	O	D	
1	Estabilidad Excentricidad Resolución Linealidad Calibración	El sistema de medición para el ACC (peso) no posee repetibilidad.	Medición incorrecta del peso envasado.	Al haberse realizado la prueba Gage R&R se comprobó la idoneidad del sistema de medición y del proceso de pesaje.	N.A.	4	2	2	16
		El proceso de pesaje de las unidades envasadas por el personal no es reproducible.				4	2	2	16
2	Verificación diaria.	No se realiza la verificación diaria de las balanzas.	Problemas con el sistema de medición no detectado.	Existe un POE para la verificación diaria de las balanzas utilizadas en los procesos productivos, así mismo se cuenta con pesas patrón calibradas.	N.A.	3	1	1	3
3	Tamaño de partícula.	La granulometría del producto es variable de lote a lote.	Reología variable entre diferentes lotes del mismo producto.	Se han establecidos porcentajes de retención para la mezcla en base al tamizado analítico del producto y valores históricos.	N.A.	3	3	2	18
4	Entrenamiento en uso de la dosificadora.	No existe entrenamiento en el uso del equipo así como su regulación.	Pobre control de los PCP y generación de alta variabilidad en el dosificado.	Los operarios de envasado han recibido una capacitación en el trabajo.	N.A.	2	4	3	24
5	Entrenamiento en el uso de las balanzas electrónicas.	El personal no reconoce los puntos para el adecuado set-up de las balanzas utilizadas en proceso.	Pesos no representativos del proceso.	El personal operario ha recibido capacitaciones en Manejo y Limpieza de balanzas electrónicas.	N.A.	4	2	2	16

<div> <b>Tabla 23. Matriz FMEA</b> <span>(Continuación)</span> </div>									
Ítem	Detalle	Modo de falla	Efecto	Situación actual	Causa raíz	Índices			NPR
						S	O	D	
6	Entrenamiento en el proceso de envasado.	El personal no identifica los parámetros críticos y atributos críticos que debe controlar durante el proceso de envasado.	Proceso con una alta variabilidad.	El personal operativo ha sido capacitado en los factores que intervienen en un proceso de envasado.	N.A.	2	4	3	24
7	Nivel de vibración.	La sala posee un alto nivel de vibración generado por todas las demás operaciones desarrolladas en el edificio.	Se genera inestabilidad en el sistema de medición de pesos de los frascos envasados.	La balanza utilizada en el proceso está ubicada en una mesa sólida con reducida vibración, además las balanzas son calibradas en el lugar de uso para la evaluación de su estabilidad.	N.A.	3	2	2	12
8	Humedad de la sala de envasado.	La sala posee valores de humedad por encima de las especificaciones.	El producto absorbe humedad durante el desarrollo del proceso lo que podría afectar el desempeño del proceso de envasado.	La sala de envasado posee condiciones de humedad y temperatura controlada, el cual es regulado por una UMA dedicada con un sensor de regulación a tiempo real.	N.A.	4	1	1	4
9	Encaje de dosificador/boca de frasco.	La boca del dosificador no encaja completamente en la boca del frasco.	Pérdida de material por mal encaje.	Se ha establecido un tope mecánico en la boca del dosificador para el mejor ajuste del frasco.	N.A.	3	2	1	6
10	Variabilidad del peso del frasco.	El frasco vacío posee mucha variabilidad de peso entre unidades.	El error del frasco se adiciona a la variación del peso envasado generando un error de tipo I.	El peso del frasco posee un rango de especificación de 20 g	El proveedor señala un alto valor de variabilidad en el peso del frasco.	2	3	2	12

<div> <b>Tabla 23. Matriz FMEA</b> (Continuación) </div>									
Ítem	Detalle	Modo de falla	Efecto	Situación actual	Causa raíz	Índices			NPR
						S	O	D	
11	Altura de plato de ajuste.	El nivel de ubicación del plato de ajuste contribuye en la determinación del peso dosificado.	Incrementa o disminuye la variabilidad en los pesos dosificados.	El plato de ajuste no se considera en el set-up del equipo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de entrenamiento en el personal operario.</li> <li>Debilidad en el instructivo de manejo y programación del equipo.</li> </ul>	4	4	4	64
12	Nivel de carga de la tolva.	No se mantiene un mismo nivel de carga de tolva durante el proceso.	Incremento de la variabilidad en el polvo dosificado.	No se han establecido valores óptimos de nivel de carga.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de entrenamiento en el personal operario.</li> <li>Debilidad en el instructivo de manejo y programación del equipo.</li> </ul>	4	4	3	48
13	Tiempo de dosificado.	El tiempo de dosificado se ajusta de manera automática luego del dosificado y control de peso anterior.	Tiempo de dosificado variable incrementando la variabilidad.	Se utiliza el modo de trabajo "Sin Autotrack" que mantiene un tiempo de operación fijo.	N.A.	4	4	4	64
14	Presencia / ausencia del mesh.	La malla "mesh" afecta el flujo del producto de la tolva al frasco.	Incremento de la variabilidad en el polvo dosificado.	Se utiliza de manera fija la malla en el armado del equipo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de entrenamiento en el personal operario.</li> <li>Debilidad en el instructivo de manejo y programación del equipo.</li> </ul>	4	4	3	48
15	Velocidad del Homogenizador.	El valor de la velocidad del homogenizador no se encuentra fijada y depende del operador de turno.	Incremento de la variabilidad en el polvo dosificado.	La guía de manufactura no señala valor alguno de programación para el proceso.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de entrenamiento en el personal operario.</li> <li>Debilidad en el instructivo de manejo y programación del equipo.</li> </ul>	4	4	3	48
16	Velocidad del sin fin.	El valor de la velocidad del homogenizador no se encuentra fijada y depende del operador de turno.	Incremento de la variabilidad en el polvo dosificado.	La guía de manufactura no señala valor alguno de programación para el proceso.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de entrenamiento en el personal operario.</li> <li>Debilidad en el instructivo de manejo y programación del equipo.</li> </ul>	4	4	3	48

### **3.4 Mejorar I / Control de riesgo**

#### **3.4.1 Mejorar - Secado**

##### **1. Plan de Mejoras:**

Identificados los 15 puntos de trabajo prioritarios en base al NPR (Número de Prioridad de Riesgo) se establece el siguiente plan a fin de controlar los riesgos asociados:

##### **a) Trabajos Correctivos en el Equipo**

- Ubicación del Sensor de Temperatura (Tabla 24, figura 17)
- Hermeticidad de la cámara de secado (tabla 25, figura 18)
- Diseño de los ductos de ventilación y baffles (Tabla 26, figura 19)
- Operatividad de las resistencias (Tabla 27, figura 20)
- Presión interna (Tabla 28, figura 21)

##### **b) Ajuste en Parámetros Críticos**

- Configuración del controlador de temperatura (Tabla 29, figura 22)
- Calibración del lazo controlador – indicador de temperatura.
- Dirección del flujo de aire (Tabla 30)

##### **c) Calificación del Equipo**

- Uniformidad en el flujo de aire (Tabla 31 al 33, figura 22)
- Distribución de temperatura (Figura 24 al 27)
- Reporte de calificación de equipo.

##### **d) Estandarización del Proceso**

- Remoción del polvo durante proceso.
- Distribución de la carga (Figura 28)
- Distribución de las bandejas.

##### **2. Etapa de implementación:**

Los trabajos fueron definidos en base a las Buenas Prácticas de Ingeniería y con el objetivo de alcanzar el pleno cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.

**Tabla 24.** Ubicación de sensor de temperatura

Aspecto crítico identificado	Ubicación del sensor de temperatura.
Peligro identificado	Ubicación incorrecta del sensor de temperatura.
Requerimiento	Los sensores al interior de las cámaras de trabajo de los medios isotermos deben ser colocados de tal manera que no entren en contacto con las superficies calientes del equipo.... <i>INDECOPI PC-018 Procedimiento para la calibración de medios isotermos con aire como medio termostático</i> <sup>56</sup> .
Trabajo correctivo	<b>Se instala un nuevo sensor de temperatura con mayor longitud de cable a fin de colocarlo en el extremo opuesto a la inyección de aire y se dispone de tal manera que no entra en contacto con las paredes del equipo.</b>



**Figura 17.** Nueva disposición del sensor de temperatura PT-100 en el extremo opuesto a la inyección de aire caliente (punto más frío)

**Tabla 25.** Hermeticidad de la cámara

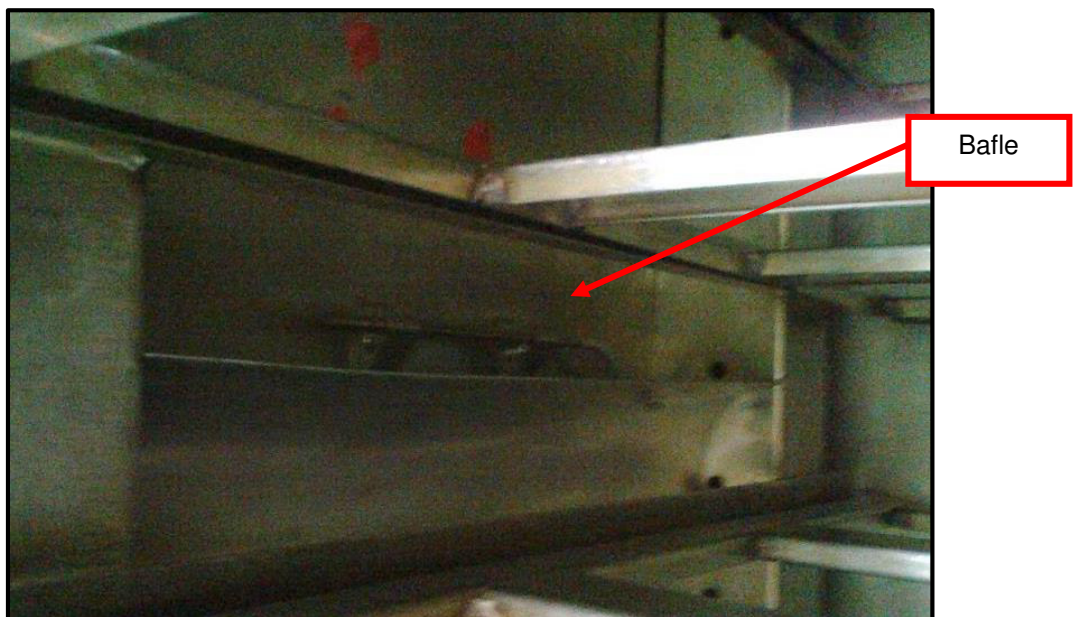
Aspecto crítico identificado	Hermeticidad de la cámara.
Peligro identificado	Pérdida de aire caliente por las juntas de la puerta del equipo.
Requerimiento	Los medios isotermos cuentan con protección elástica en la puerta de modo que quede cerrado con suficiente hermeticidad. <i>INDECOPI PC-018 Procedimiento para la calibración de medios isotermos con aire como medio termostático</i> <sup>56</sup> .
Trabajo correctivo	<b>Cambio del juego de gomas en todo el borde externo de la cámara de secado.</b>



**Figura 18.** Nuevas gomas en el borde externo de la cámara de secado

**Tabla 26.** Modificación de la distribución de aire

Aspecto crítico identificado	Diseño de los ductos de ventilación y baffles.
Peligro identificado	Los ductos de ventilación no permiten un adecuado flujo de aire.
Requerimiento	El aire caliente (...) que permita un secado de las diferentes bandejas de manera uniforme. <i>Drying of Pharmaceutical Products. Pág. 693<sup>28</sup>.</i>
Trabajo correctivo	Colocar baffles a lo largo del ducto de inyección de aire y salida de aire para mejorar la distribución de aire.



**Figura 19.** Bafle en los ductos del aire para la distribución del aire en la cámara de secado



**Tabla 27.** Cambio de resistencias eléctricas

Aspecto crítico identificado	Operatividad de las resistencias eléctricas.
Peligro identificado	Resistencias eléctricas no operativas.
Requerimiento	Un sistema para mantener las variaciones de temperatura dentro de los límites especificados por medio de elementos de calefacción (...) gobernados por un sistema electrónico. <i>Procedimiento PC-018, INDECOPF<sup>56</sup>.</i>
Trabajo correctivo	Se reemplaza las dos resistencias eléctricas no operativas.



**Figura 20.** Banco de resistencias para el calentamiento del aire ubicado en la parte inferior del equipo

**Tabla 28.** Modificación de la presión interna de trabajo

Aspecto crítico identificado	Presión interna de trabajo.
Peligro identificado	Presión positiva al interior de la cámara de secado.
Requerimiento	La presencia de un extractor de aire capaz de generar una presión de aire negativa al interior del equipo facilita el proceso de secado de la materia prima o productos. <i>Drying of Pharmaceutical Products. Pág. 693<sup>28</sup>.</i>
Trabajo correctivo	Se adicionan salidas para aire caliente (y húmedo) con el fin de evitar la generación de presión positiva.



**Figura N° 21.** Ducto de salida de aire de la cámara de secado



**Tabla 29.** Configuración y calibración del controlador de temperatura

Aspecto crítico identificado	Configuración del controlador de temperatura. Calibración del lazo controlador – sensor de temperatura.
Peligro identificado:	El controlador de temperatura del equipo no ha sido calibrado tampoco se tiene referencia de la configuración del instrumento.
Requerimiento:	Para llevar a cabo las operaciones de producción y control se debe contar con... equipos de medición dotados del rango y precisión adecuados, los cuales deben ser calibrados conforme a un programa preestablecido. Se deberán mantener los registros de estas pruebas. <i>Art. 117° - Manual BPM, DIGEMID<sup>18</sup>.</i>
Trabajo correctivo:	Se asigna el código PL1-PEN-E019-CTE-001 al instrumento y se incluye en el programa de calibración, seguidamente se realiza la configuración previa a la calibración.



**Figura 22.** Imagen del controlador PL1-PEN-E019-CTE-001 con la etiqueta de calibración vigente

**Tabla 30.** Dirección de flujo de aire

Aspecto crítico identificado	Dirección de flujo de aire.
Peligro identificado	El aire que ingresa a la cámara no se distribuye homogéneamente debido a que no existen baffles.
Requerimiento	El aire caliente (...) que permita un secado de las diferentes bandejas de manera uniforme. <i>Drying of Pharmaceutical Products. Pág. 693<sup>28</sup>.</i>
Trabajo correctivo	La colocación de baffles a lo largo del ducto de inyección de aire y la pared opuesta han generado un flujo turbulento del aire en dirección horizontal a través del espacio de la cámara de secado.

**Tabla 31.** Calificación del equipo

Aspecto Crítico Identificado	Calificación del equipo (Uniformidad de flujo de aire y distribución de temperatura)
Peligro identificado	No se poseen registros acerca de: -Uniformidad del flujo de aire. -Distribución de temperatura. -Calificación del equipo.
Requerimiento	Un medio isoterma es aquel equipo dentro del cual, en una zona especificada, se espera alcanzar una temperatura suficientemente uniforme en el espacio y suficientemente estable en el tiempo. <i>Procedimiento PC-018, INDECOPI<sup>56</sup>.</i>  La temperatura de cada punto evaluado no debe ser mayor de $\pm 10.0^{\circ}\text{C}$ de la temperatura promedio para cada instante de tiempo una vez alcanzado la estabilización del medio. <i>Criterio de aceptación. Procedimiento interno.</i>
Trabajo correctivo	<b>Se procede a calificar el equipo tomando como referencia a la guía <i>Risk Based Approach for the Delivery of Facilities, Systems, and Equipment</i> de la ISPE y al Procedimiento PC-018 Calibración de medios isoterma con aire como medio termostático de INDECOPI.</b>



**Figura 23.** Pared lateral izquierda del equipo por donde ingresa aire caliente

## Metodología

1. Determinar un patrón cuadrículado de iguales áreas en la pared lateral por la cual ingresa el aire, verificando que cada arista no tenga una longitud mayor a 30,0 cm de manera que cada cuadrante no posea un área mayor a 900,0 cm<sup>2</sup> (Tabla 32)
2. Colocar el instrumento de medición en la región central de cada cuadrante, ubicándolo en el mismo plano de la pared a una distancia no mayor de 15 cm.
3. Se medirá y registrará dos (02) veces la velocidad del flujo de aire encontrado en cada cuadrante. Se reportará el valor promedio de la velocidad de flujo de aire de cada cuadrante (tabla 33)

**Tabla 32.** Dimensiones de la sección lateral

	<b>Dimensiones de la pared</b>	<b>Dimensiones máximas por cuadrante*</b>	<b>Número de divisiones</b>	<b>Dimensiones de cuadrante</b>
Alto	150 cm	30 cm	05	30 cm
Ancho	130 cm	30 cm	05	26 cm

\* De acuerdo a ASHRAE LABORATORY DESIGN GUIDE

## Criterios de Aceptación:

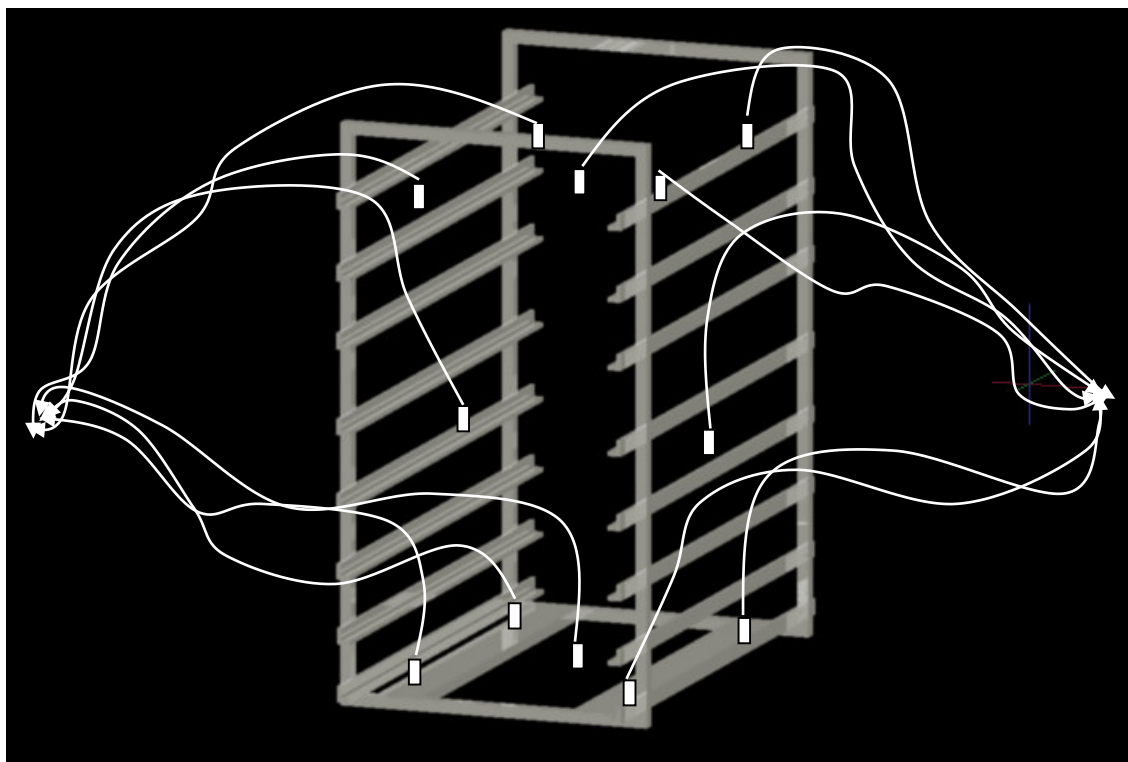
La prueba tiene fines solamente referenciales, debiendo registrarse los valores encontrados.

**Tabla 33.** Resultados de la velocidad de flujo de aire

<b>Cuadrante</b>	<b>05</b>	<b>04</b>	<b>03</b>	<b>02</b>	<b>01</b>
<b>Velocidad (pie/min)</b>	459,16	110,54	48,16	176,43	642,75
<b>Cuadrante</b>	<b>10</b>	<b>09</b>	<b>08</b>	<b>07</b>	<b>06</b>
<b>Velocidad (pie/min)</b>	490,89	543,61	0,00	671,28	840,90
<b>Cuadrante</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>11</b>
<b>Velocidad (pie/min)</b>	460,36	0,00	413,16	375,62	318,45
<b>Cuadrante</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>18</b>	<b>17</b>	<b>16</b>
<b>Velocidad (pie/min)</b>	726,49	358,12	0,00	548,57	650,18
<b>Cuadrante</b>	<b>25</b>	<b>24</b>	<b>23</b>	<b>22</b>	<b>21</b>
<b>Velocidad (pie/min)</b>	1020,10	943,55	648,73	849,72	440,59

## Instrumento utilizado

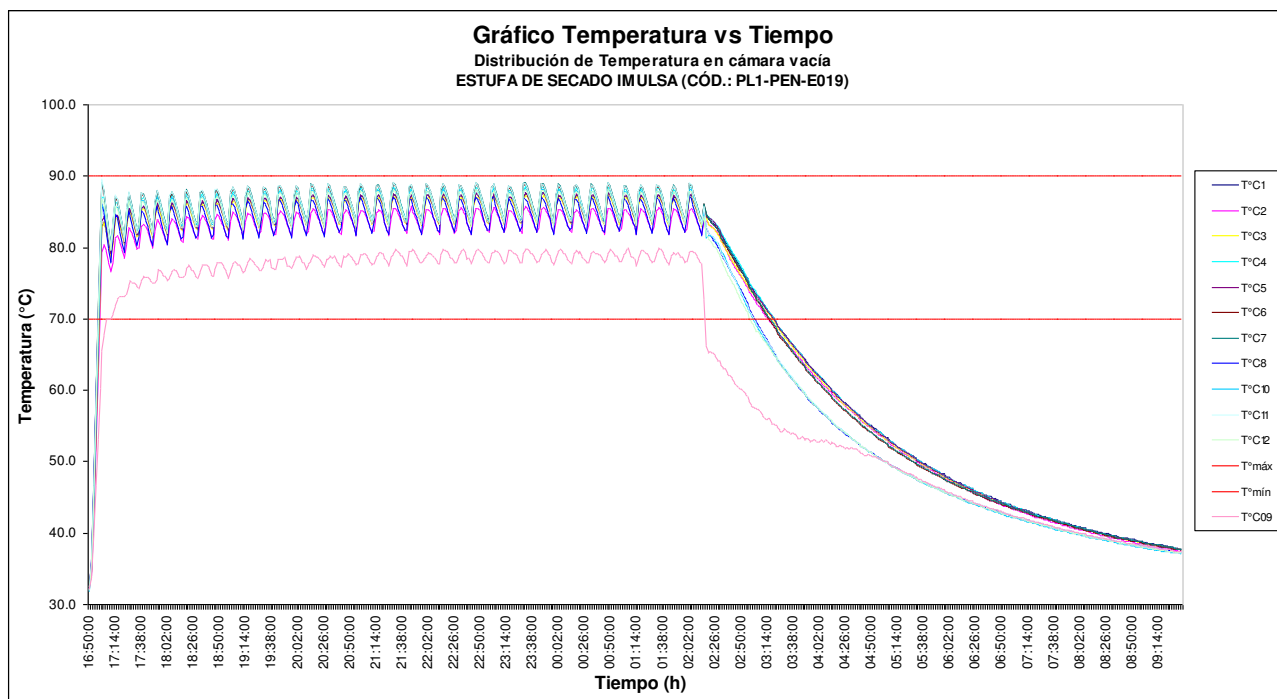
Anemómetro, marca: ALNOR, sodelo:RVA801, serie:A01154



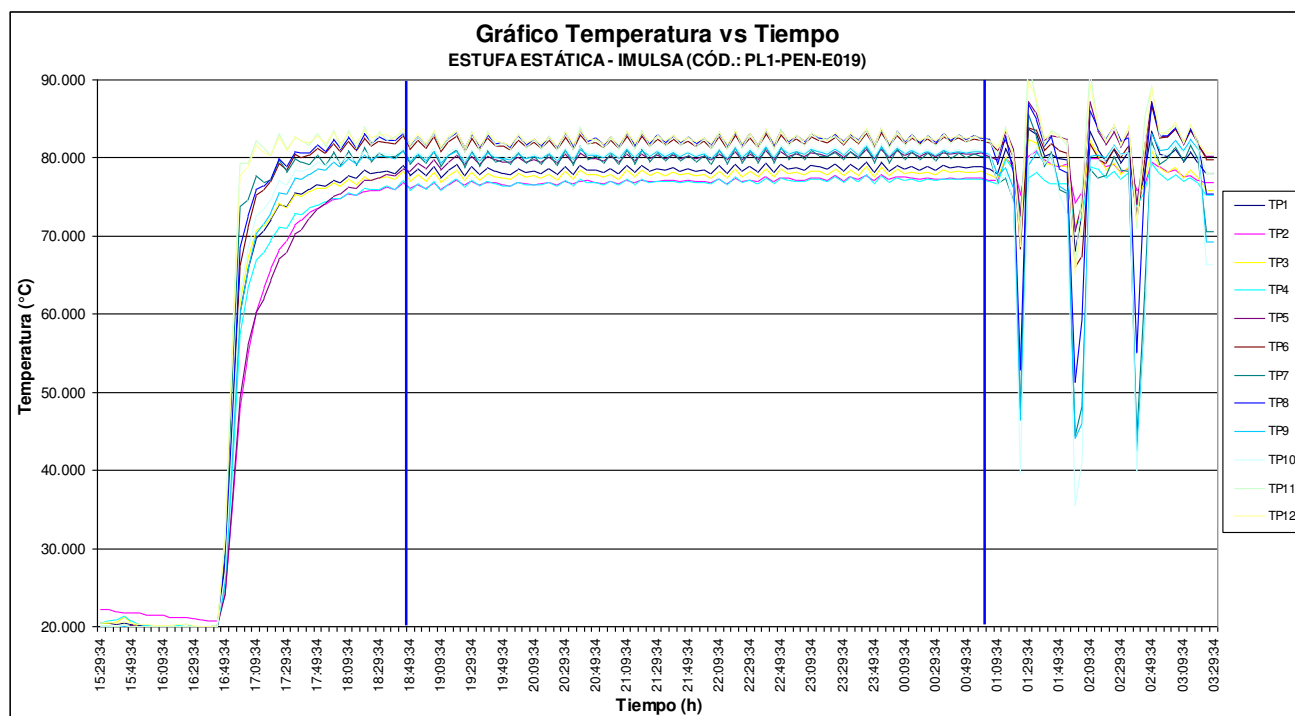
**Figura 24.** Representación de la distribución de los termopares al interior de la cámara de secado del equipo – prueba sin carga



**Figura 25.** En el lado izquierdo se aprecia la distribución de los termopares al interior de la cámara de secado en vacío (Nótese que los extremos sensores se encuentran suspendidos en el aire), al lado derecho se ve la distribución con la cámara cargada al 100%



**Figura 26.** Gráfico Temperatura vs tiempo para la prueba de distribución de temperatura sin carga. Nótese valores conformes con respecto de los límites de especificación



**Figura 27.** Temperaturas obtenidas durante la prueba de desempeño con carga al 100%



**Tabla 34.** Estandarización del proceso de secado

<b>Aspecto Crítico Identificado</b>	<b>Proceso de secado no estandarizado.</b>
<b>Peligro identificado:</b>	<p>No existe instructivo para la operación de secado que defina las actividades de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remoción de polvo durante proceso.</li> <li>- Distribución del producto en las bandejas de carga.</li> <li>- Distribución de las bandejas en la cámara de secado.</li> </ul>
<b>Requerimiento:</b>	<p>Que el producto sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos.</p> <p><i>Art. 2° - Manual BPM, DIGEMID<sup>21</sup>.</i></p>
<b>Acción Correctiva:</b>	<b>Implementación de un instructivo de operación en base a los parámetros determinados en la calificación del equipo.</b>



**Figura 28.** Izquierda, distribución de las bandejas de carga en la cámara de secado. Derecha, Distribución del producto en cada bandeja de secado

### 3.4.2 Mejorar - envasado

La mejora en la operación de envasado se realizó bajo el esquema de un Diseño de Experimentos, para lo cual se consideraron los factores críticos seleccionados en base al NPR (Número de Prioridad de Riesgo) encontrados en el FMEA.

#### 1. Factores y niveles

Tabla 35. Valores a usar en el diseño

Factores*	Niveles		Tipo de dato
Altura del plato de ajuste	Alto	15,0 cm	Continuo
	Bajo	10,0 cm	Continuo
Nivel de carga de la tolva	Alto	30,0 cm	Continuo
	Bajo	15,0 cm	Continuo
Presencia / Ausencia del mesh	Alto	Con	Discreto
	Bajo	Sin	Discreto
Velocidad del homogenizador	Alto	70,0 %	Continuo
	Bajo	40 %	Continuo
Velocidad del Sin Fin	Alto	80 %	Continuo
	Bajo	40 %	Continuo

- \* La realización de este experimento se realizó en dos etapas. En la primera se busca reducir la variabilidad del proceso y en la segunda se realiza un ajuste del tiempo de ciclo (tiempo de dosificado) para centrar el proceso de acuerdo a su especificación.

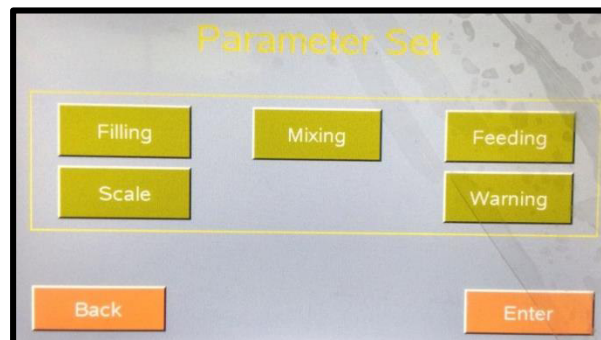


Figura 29. Menú de programación del equipo de envasado

#### 2. Diseño de experimentos:

##### a) Creación de un Diseño Factorial<sup>55</sup>

Para la creación del diseño factorial se utilizó un diseño factorial  $2^k$ , donde “ $k$ ” es el número de factores.

**K = 5 factores**

**Número de combinaciones =  $2^5 = 32$**

**Número de réplicas = 2**

**Corridas totales = 64**

Se realizó con el uso del programa estadístico MINITAB versión 16, con orden aleatorizado en el número de corridas a fin de representar la variabilidad del proceso y el efecto de los factores experimentados.

**Tabla 36.** Diseño factorial

Orden establecido	Orden corrida	Pt central	Bloques	Nivel de tolva	Velocidad del sin fin	Velocidad homogenizador	Mesh	Altura plato de ajuste
41	1	1	1	15	40	40	Con mesh	10
23	2	1	1	15	80	70	Sin mesh	15
46	3	1	1	30	40	70	Con mesh	10
64	4	1	1	30	80	70	Con mesh	15
32	5	1	1	30	80	70	Con mesh	15
8	6	1	1	30	80	70	Sin mesh	10
49	7	1	1	15	40	40	Sin mesh	15
1	8	1	1	15	40	40	Sin mesh	10
17	9	1	1	15	40	40	Sin mesh	15
19	10	1	1	15	80	40	Sin mesh	15
35	11	1	1	15	80	40	Sin mesh	10
57	12	1	1	15	40	40	Con mesh	15
25	13	1	1	15	40	40	Con mesh	15
20	14	1	1	30	80	40	Sin mesh	15
7	15	1	1	15	80	70	Sin mesh	10
55	16	1	1	15	80	70	Sin mesh	15
58	17	1	1	30	40	40	Con mesh	15
21	18	1	1	15	40	70	Sin mesh	15
5	19	1	1	15	40	70	Sin mesh	10
42	20	1	1	30	40	40	Con mesh	10
2	21	1	1	30	40	40	Sin mesh	10
47	22	1	1	15	80	70	Con mesh	10
53	23	1	1	15	40	70	Sin mesh	15
15	24	1	1	15	80	70	Con mesh	10
45	25	1	1	15	40	70	Con mesh	10
39	26	1	1	15	80	70	Sin mesh	10
62	27	1	1	30	40	70	Con mesh	15
4	28	1	1	30	80	40	Sin mesh	10
34	29	1	1	30	40	40	Sin mesh	10
29	30	1	1	15	40	70	Con mesh	15
10	31	1	1	30	40	40	Con mesh	10
16	32	1	1	30	80	70	Con mesh	10
61	33	1	1	15	40	70	Con mesh	15
44	34	1	1	30	80	40	Con mesh	10
51	35	1	1	15	80	40	Sin mesh	15
11	36	1	1	15	80	40	Con mesh	10
6	37	1	1	30	40	70	Sin mesh	10
30	38	1	1	30	40	70	Con mesh	15
9	39	1	1	15	40	40	Con mesh	10
24	40	1	1	30	80	70	Sin mesh	15
37	41	1	1	15	40	70	Sin mesh	10
31	42	1	1	15	80	70	Con mesh	15
60	43	1	1	30	80	40	Con mesh	15
50	44	1	1	30	40	40	Sin mesh	15
36	45	1	1	30	80	40	Sin mesh	10
13	46	1	1	15	40	70	Con mesh	10
33	47	1	1	15	40	40	Sin mesh	10
22	48	1	1	30	40	70	Sin mesh	15
54	49	1	1	30	40	70	Sin mesh	15
3	50	1	1	15	80	40	Sin mesh	10
18	51	1	1	30	40	40	Sin mesh	15
28	52	1	1	30	80	40	Con mesh	15
52	53	1	1	30	80	40	Sin mesh	15
43	54	1	1	15	80	40	Con mesh	10
26	55	1	1	30	40	40	Con mesh	15



48	56	1	1	30	80	70	Con mesh	10
56	57	1	1	30	80	70	Sin mesh	15
38	58	1	1	30	40	70	Sin mesh	10
12	59	1	1	30	80	40	Con mesh	10
27	60	1	1	15	80	40	Con mesh	15
63	61	1	1	15	80	70	Con mesh	15
40	62	1	1	30	80	70	Sin mesh	10
14	63	1	1	30	40	70	Con mesh	10
59	64	1	1	15	80	40	Con mesh	15

### 3. Análisis de Diseño Factorial

#### a) Resultados por corrida

**Tabla 37.** Datos obtenidos de la medición de cada configuración experimentada

Orden Corrida	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	PROMEDIO	DESV EST
1	17,5	21,61	17,16	16,45	21,06	17,05	19,42	19,51	17,34	18,87	18,601	1,77935
2	31,4	30,13	31,75	33,88	32,28	27,35	33,09	32,22	34,00	28,76	31,482	2,16680
3	20,7	19,71	18,71	20,39	20,02	21,64	20,33	20,12	18,17	17,70	19,750	1,21251
4	32,6	30,14	34,20	29,77	33,26	30,45	32,00	29,23	31,51	35,43	31,856	2,02918
5	29,5	28,16	32,29	32,10	30,98	31,93	32,75	32,96	31,97	31,34	31,397	1,50811
6	30,4	31,60	31,46	30,00	30,06	29,94	30,05	31,59	30,59	30,97	30,670	0,68500
7	16,2	19,55	18,54	18,23	22,35	17,98	21,37	18,07	18,56	19,09	18,992	1,76400
8	20,6	15,94	20,69	19,90	19,49	17,32	18,96	17,58	18,66	18,41	18,756	1,51183
9	18,4	16,62	21,02	16,89	18,96	19,53	17,54	20,03	18,85	18,23	18,609	1,37820
10	28,1	29,95	31,48	31,52	28,31	26,09	29,78	28,19	30,52	32,38	29,634	1,94655
11	29,8	29,27	30,79	31,63	30,75	30,51	27,46	29,77	30,33	26,64	29,693	1,55082
12	19,7	19,93	20,03	16,69	24,97	17,03	16,03	17,21	18,79	20,46	19,086	2,61255
13	18,8	19,28	17,47	17,33	23,51	18,74	17,81	20,81	19,99	21,82	19,552	2,00696
14	28,7	29,58	28,51	30,50	27,46	29,43	29,11	29,68	28,72	29,73	29,140	0,84164
15	28,3	32,17	30,55	30,97	30,61	28,44	33,43	30,70	28,35	31,04	30,457	1,68604
16	28,7	30,33	29,60	27,75	29,09	34,18	31,57	32,92	30,12	32,93	30,719	2,10140
17	20,8	17,54	18,42	16,04	21,03	19,00	19,63	16,67	19,75	18,26	18,710	1,65136
18	20,7	21,60	20,90	17,75	18,68	22,53	17,86	21,56	18,15	21,31	20,104	1,79844
19	17,8	19,74	19,93	23,92	19,29	22,42	20,01	19,06	19,92	20,00	20,205	1,74123
20	16,8	18,16	18,53	19,85	18,87	19,02	20,21	16,88	18,02	17,47	18,378	1,15615
21	19,7	18,80	18,07	19,39	19,02	19,79	18,99	19,70	18,56	18,92	19,096	0,55756
22	31,2	30,41	27,28	29,82	28,11	30,29	29,36	30,73	30,84	29,98	29,805	1,24883
23	22,3	17,26	20,74	18,29	23,59	15,11	19,17	17,79	16,99	16,92	18,820	2,65520
24	33,1	32,89	32,39	28,21	35,04	29,94	34,27	28,64	31,29	29,99	31,577	2,33864
25	18,1	22,45	17,37	17,59	17,75	22,38	19,74	21,03	19,73	18,66	19,485	1,92127
26	27,4	31,25	30,91	30,96	30,43	33,26	33,22	32,89	33,19	31,68	31,516	1,81898
27	18,0	20,13	19,10	19,49	18,95	19,99	21,16	23,37	19,86	23,20	20,323	1,76977
28	31,9	30,10	29,45	30,36	31,40	30,10	28,64	29,67	31,63	30,17	30,337	1,01889
29	18,8	17,97	18,58	18,63	19,32	19,26	19,92	18,59	17,58	18,34	18,695	0,67807
30	26,8	19,73	19,27	20,20	16,64	18,70	21,83	22,04	16,79	21,16	20,312	2,93465
31	20,4	17,52	19,72	18,44	21,36	18,38	17,71	19,18	18,50	17,86	18,908	1,25282
32	32,3	32,33	33,60	32,68	30,36	29,47	32,43	30,88	33,12	32,21	31,934	1,29029
33	16,9	21,24	19,64	21,65	18,14	19,06	17,70	19,85	18,14	21,24	19,360	1,64351
34	28,7	29,20	31,68	28,97	31,15	31,03	28,49	28,10	31,17	31,62	30,013	1,43088
35	29,6	26,47	32,10	27,32	27,24	29,25	26,54	30,45	29,34	30,93	28,920	1,95043
36	31,7	28,24	31,37	28,52	27,99	31,50	29,96	30,18	29,20	28,47	29,710	1,43053
37	19,9	19,56	19,32	18,83	19,24	19,29	19,03	18,42	18,87	18,93	19,134	0,40670
38	17,0	19,12	18,27	18,95	18,69	20,87	20,59	18,97	19,50	18,29	19,027	1,12245
39	16,2	17,69	19,60	18,72	22,30	17,17	20,06	19,62	19,77	16,37	18,750	1,90398
40	28,6	31,93	31,89	31,83	28,53	30,95	29,37	31,20	30,95	30,66	30,589	1,30943
41	21,1	18,90	19,82	19,28	19,29	20,79	22,81	18,70	18,67	19,76	19,909	1,30655
42	32,9	31,21	30,85	29,60	31,35	31,13	33,41	31,47	32,54	33,63	31,813	1,27530
43	29,7	29,08	26,87	29,15	30,11	29,33	29,56	29,87	30,29	28,66	29,259	0,97383
44	17,9	19,00	17,45	19,17	20,76	17,51	18,53	19,39	17,86	19,18	18,675	1,03322
45	28,8	30,04	30,09	29,72	30,12	29,21	31,05	28,51	31,70	29,93	29,914	0,96512
46	19,5	20,10	19,82	22,18	20,44	21,26	20,13	18,62	18,68	21,23	20,200	1,13354
47	21,0	18,58	17,26	19,12	17,32	16,27	22,33	19,99	20,62	15,53	18,804	2,20918
48	19,8	21,36	18,09	18,89	21,30	19,55	18,42	18,71	18,83	21,14	19,607	1,24522

49	19,0	19,29	18,93	19,83	17,78	18,58	18,85	20,72	19,23	18,73	19,091	0,77942
50	30,7	30,52	30,09	28,78	30,97	29,32	28,83	29,62	30,15	30,51	29,949	0,77675
51	17,0	18,36	20,21	20,60	18,61	19,02	19,07	17,69	20,65	17,59	18,880	1,28555
52	29,2	28,50	32,21	32,08	31,10	31,17	29,71	28,50	31,35	28,48	30,231	1,51279
53	27,5	30,58	30,23	27,25	28,89	30,16	28,62	26,97	27,57	29,21	28,696	1,34040
54	26,8	29,30	30,11	27,70	29,56	29,11	25,62	29,88	33,04	31,50	29,259	2,17077
55	20,7	16,59	18,77	17,65	18,03	19,00	19,07	20,83	17,45	17,36	18,542	1,40482
56	31,9	32,21	30,65	30,36	30,76	29,94	30,16	31,66	32,14	32,57	31,238	0,96503
57	29,4	32,14	31,51	32,33	29,88	30,93	30,54	31,30	32,67	29,74	31,043	1,14696
58	19,4	19,59	20,16	18,83	18,33	18,83	18,67	19,63	19,13	18,48	19,101	0,57938
59	30,0	30,78	29,20	29,72	29,31	29,97	29,91	30,23	27,23	29,83	29,616	0,94824
60	34,7	29,38	34,55	26,79	28,08	26,01	25,53	28,11	32,52	27,66	29,333	3,39963
61	24,0	30,87	36,66	25,65	32,33	31,59	32,43	31,62	31,60	29,78	30,657	3,56425
62	32,6	32,77	30,34	32,16	30,97	30,94	31,80	30,57	31,58	31,18	31,487	0,82827
63	17,6	17,72	19,44	20,45	19,64	17,76	20,52	19,16	17,49	20,84	19,059	1,32889
64	31,8	32,15	27,59	26,88	29,08	29,53	32,29	24,65	28,44	27,12	28,949	2,53593



**Figura 30.** Velocidad del Sin Fin programada al 40% en el PLC del equipo

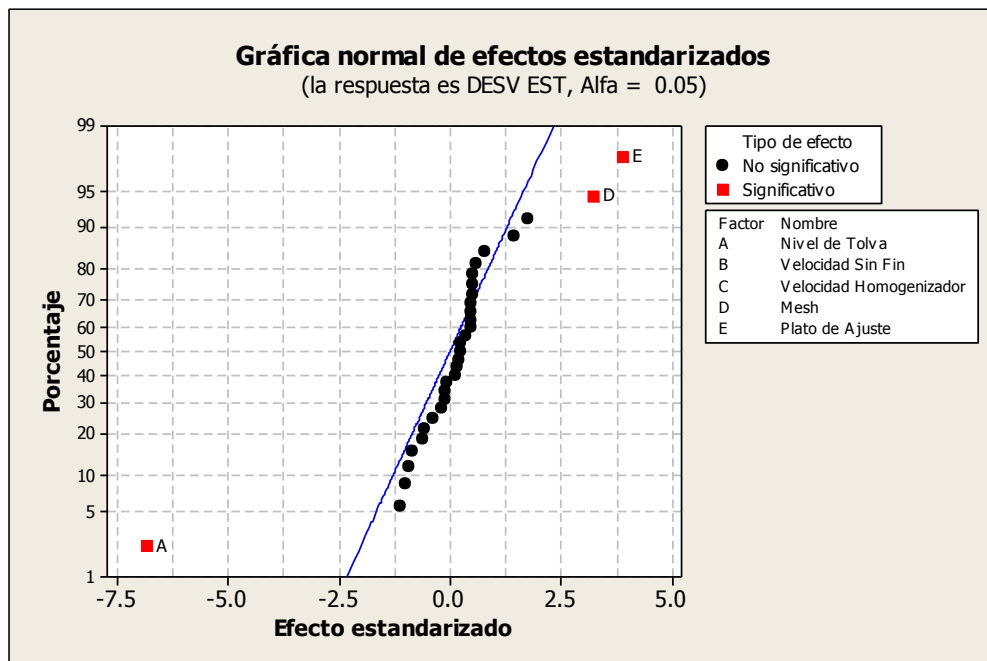


**Figura 31.** Velocidad del Sin Fin programada al 80% en el PLC del equipo

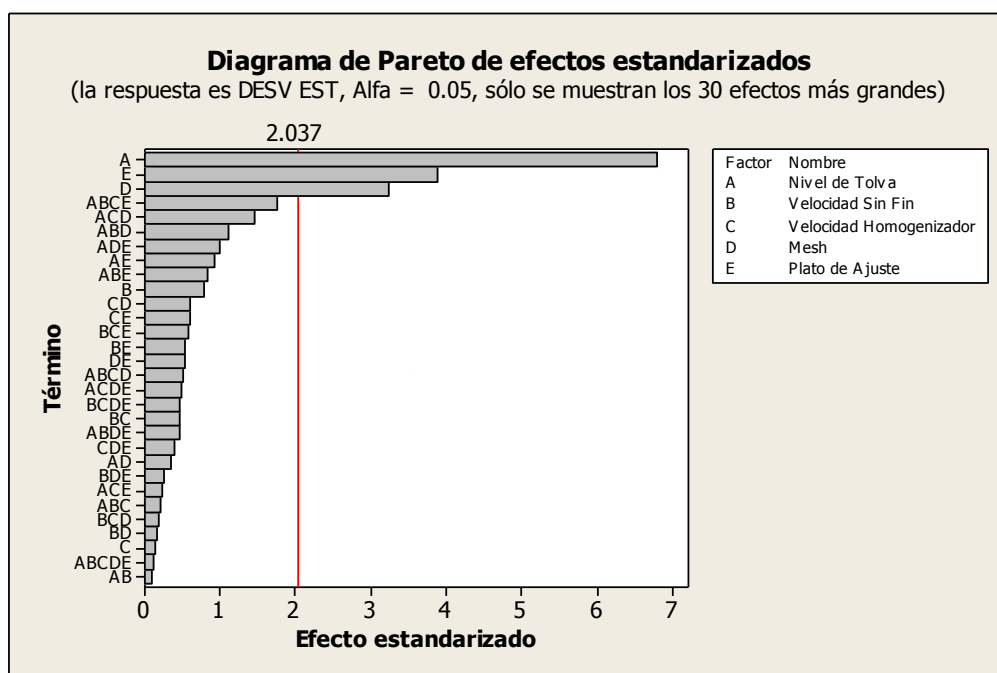


**Figura 32.** Pantalla de trabajo de la dosificadora de polvos. Nótese el peso objetivo programado (Target Weight)

## b) Determinación de Factores Significativos



**Figura 33.** Determinación de los efectos significativos para el modelo evaluado en base al modelo normal.



**Figura 34.** Determinación de los efectos significativos para el modelo evaluado en base a un Diagrama de Pareto

### Cuadro de Sesión:

$S = 0,477575$        $PRESS = 29,1940$   
 $R\text{-cuad.} = 72,63\%$        $R\text{-cuad. (pred.)} = 0,00\%$        $R\text{-cuad. (ajustado)} = 46,11\%$

## Resultados

Los factores que reportaron valores mayores al  $F_{\text{crítico}}$  (2,037) son NIVEL DE TOLVA, MESH y PLATO DE AJUSTE son aquellos con efectos significativos sobre la desviación estándar.

## Interpretación

Se debe volver a evaluar el modelo solamente con aquellos factores que tienen un efecto significativo para el modelo a fin de ajustar el diseño y recalcular el valor de  $R^2$ .

### c) Ajuste del Diseño Factorial

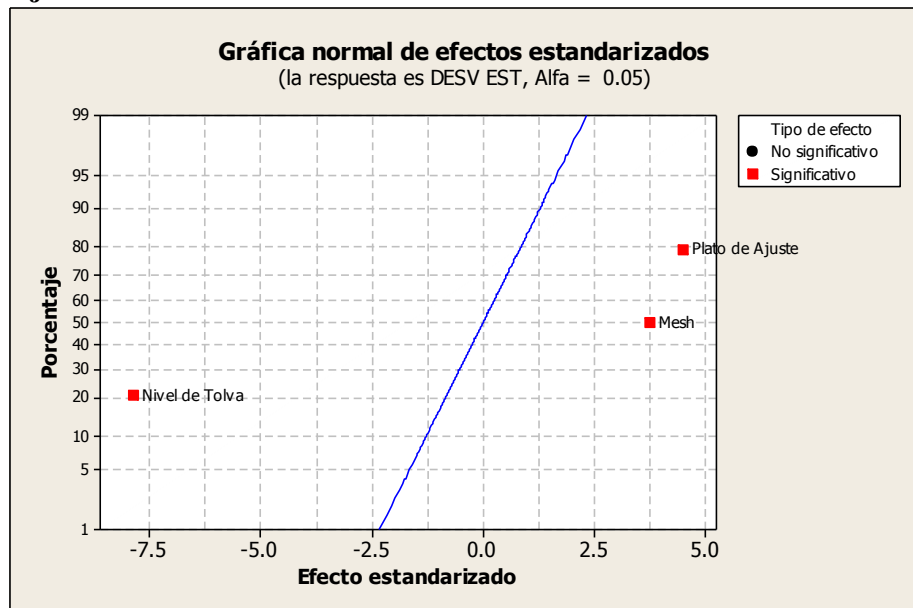


Figura 35. Gráfica ajustada para los efectos estandarizados

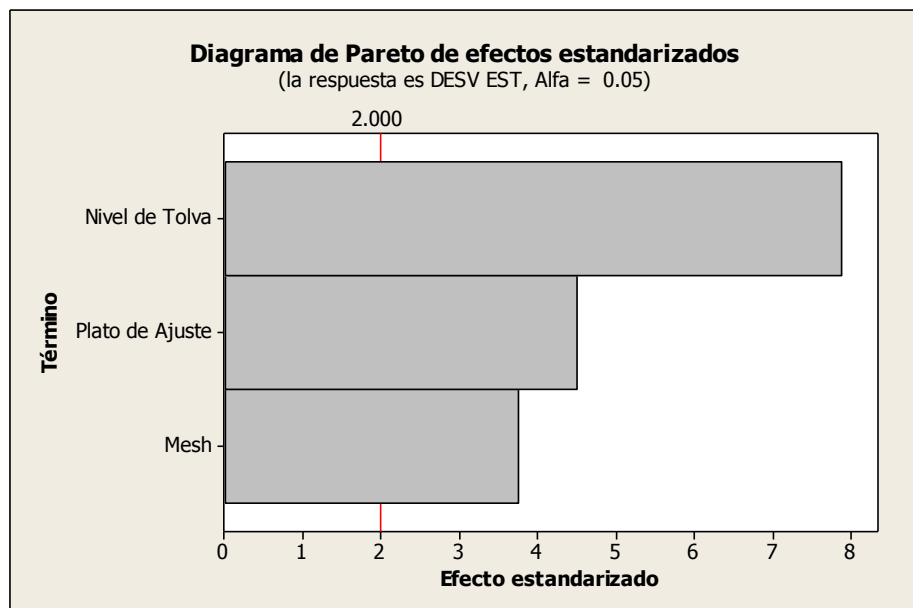


Figura 36. Gráfica ajustada para los efectos estandarizados

## Cuadro de Sesión

### Ajuste factorial: DESV EST vs. Nivel de Tolva, Mesh, Plato de Ajuste

Efectos y coeficientes estimados para DESV EST (unidades codificadas)

Término	Efecto	Coef	SE Coef	T	P
Constante		1,5394	0,05166	29,80	0,000
Nivel de Tolva	-0,8126	-0,4063	0,05166	-7,87	0,000
Mesh	0,3873	0,1937	0,05166	3,75	0,000
Plato de Ajuste	0,4642	0,2321	0,05166	4,49	0,000

S = 0,413271

PRESS = 11,6595

R-cuad. = 61,56%

R-cuad. (pred.) = 56,27%

R-cuad. (ajustado) = 59,64%

Análisis de varianza para DESV EST (unidades codificadas)

Fuente	GL	SC Sec.	SC Ajust.	CM Ajust.	F	P
Efectos principales	3	16,4143	16,4143	5,4714	32,04	0,000
Nivel de Tolva	1	10,5659	10,5659	10,5659	61,86	0,000
Mesh	1	2,4000	2,4000	2,4000	14,05	0,000
Plato de Ajuste	1	3,4484	3,4484	3,4484	20,19	0,000
Error residual	60	10,2476	10,2476	0,1708		
Falta de ajuste	4	0,5089	0,5089	0,1272	0,73	0,574
Error puro	56	9,7386	9,7386	0,1739		
Total	63	26,6619				

Observaciones inusuales de DESV EST

Obs	OrdenEst.	DESV EST	Ajuste	EE de ajuste	Residuo	Residuo estándar
42	31	1,27530	2,37146	0,10332	-1,09617	-2,74R
60	27	3,39963	2,37146	0,10332	1,02817	2,57R
61	63	3,56425	2,37146	0,10332	1,19278	2,98R

R denota una observación con un residuo estandarizado grande.

Coeficientes estimados para DESV EST utilizando datos en unidades no codificadas

Término	Coef
Constante	1,59771
Nivel de Tolva	-0,0541753
Mesh	0,193650
Plato de Ajuste	0,0928492

Ecuación de cálculo para la mejora de proceso.

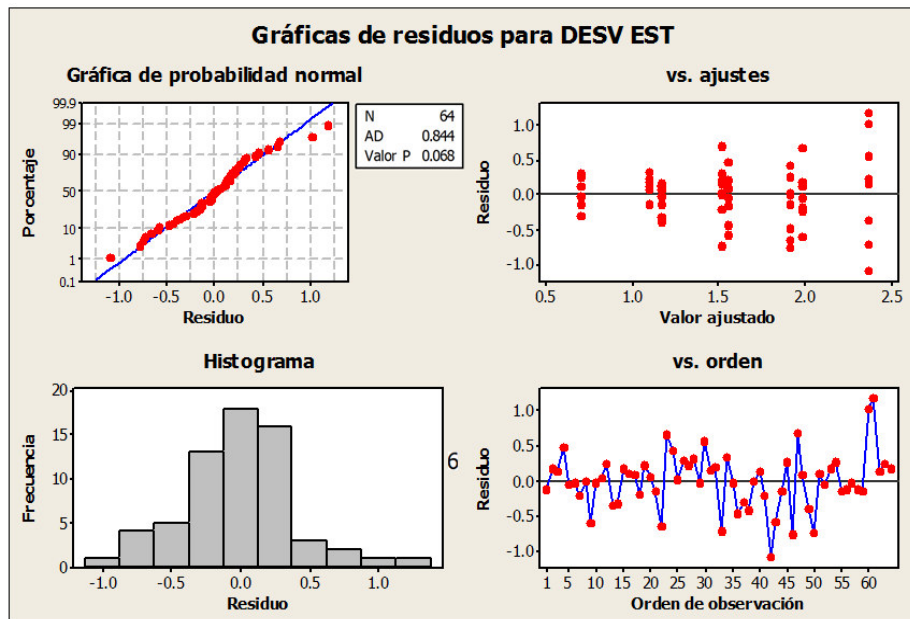
## Resultados

Se obtiene un valor de  $R^2$  de 61,56% luego de ajustar el diseño factorial.

## Conclusiones

El 61,56% de la variabilidad observada en las pruebas con respecto de la desviación estándar quedan justificadas por los valores que adopten los niveles de los factores NIVEL DE TOLVA, MESH y PLATO DE AJUSTE.

#### d) Validación de la regresión



**Figura 37.** Evaluación de la normalidad de los residuales

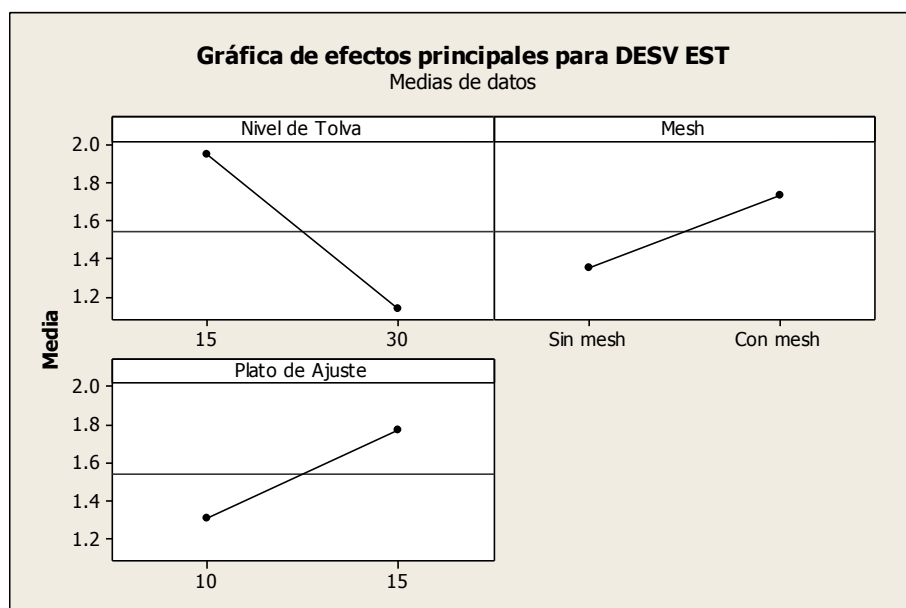
#### Resultados:

La prueba de normalidad de los residuales es igual a 0,068.

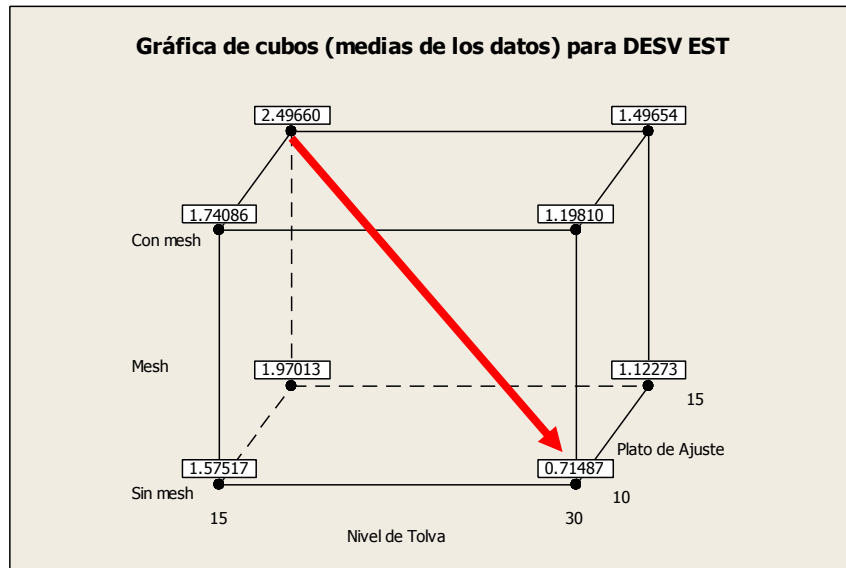
#### Conclusión

Dado que se obtiene un Pvalor mayor a 0,05 se concluye que los residuales poseen una naturaleza normal, por lo cual la regresión realizada es conforme.

#### 4. Gráficos Factoriales



**Figura 38.** Representación gráfica del aporte de cada factor con respecto a la desviación estándar obtenida en proceso



**Figura 39.** Representación de la dirección que debe seguir la mejora en la programación de los tres factores

## Resultados

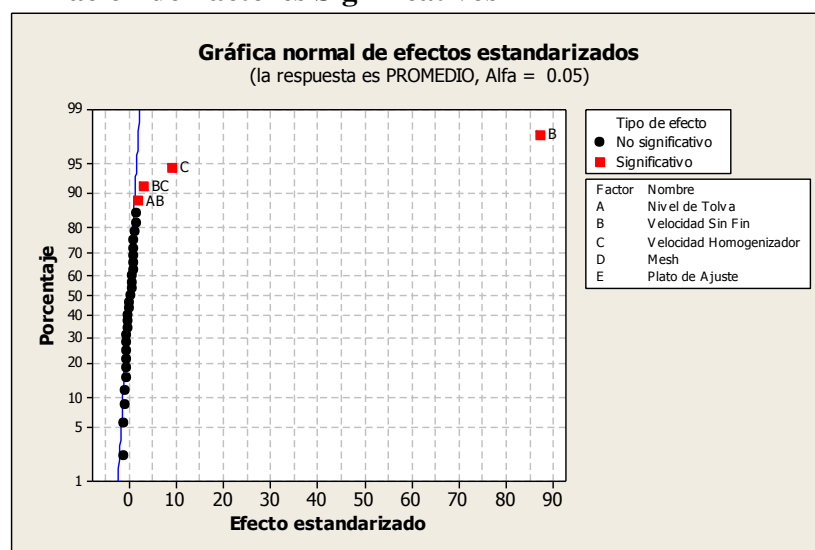
La desviación estándar mínima observada es 0,71487 y la máxima es 2,49660.

## Conclusiones

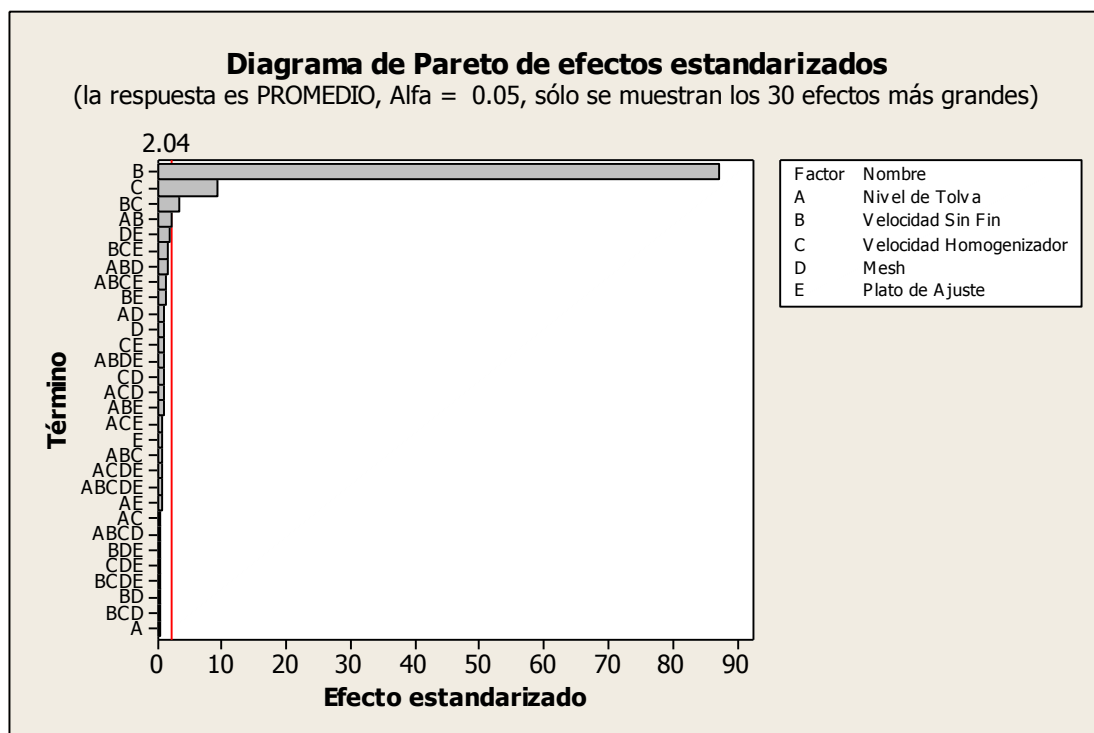
De la gráfica de cubos se concluye en que la mejora del proceso a fin de disminuir el valor de la desviación estándar debe seguir la ruta de:

- NIVEL ALTO DE LA TOLVA (30 cm).
- NIVEL BAJO DEL PLATO DE AJUSTE (10 cm).
- NIVEL BAJO DE MESH (Sin malla).

## 5. Determinación de Factores Significativos



**Figura 40.** Determinación de los efectos significativos para el análisis de pesos promedios de la data de la Tabla 37



**Figura 41.** Determinación de los efectos significativos para el peso promedio de la data de la Tabla 37 en base a un Diagrama de Pareto.

#### Cuadro de Sesión

S = 0,509777      PRESS = 33,2637  
R-cuad. = 99,59%      R-cuad. (pred.) = 98,36%      R-cuad. (ajustado) = 99,19%

#### Resultados

Los factores que reportaron valores mayores al  $F_{crítico}$  (2,04) son VELOCIDAD DEL SIN FIN, VELOCIDAD DEL HOMOGENIZADOR y las interacciones de VELOCIDAD SIN FIN-VELOCIDAD DEL HOMOGENIZADOR y NIVEL DEL TOLVA-VELOCIDAD DEL SIN FIN los cuales son los efectos significativos para el peso promedio.

#### Interpretación

Se debe volver a evaluar el modelo solamente con aquellos factores e interacciones significativas a fin de ajustar el diseño y recalculer el valor de  $R^2$ .



## 6. Ajuste del Diseño Factorial

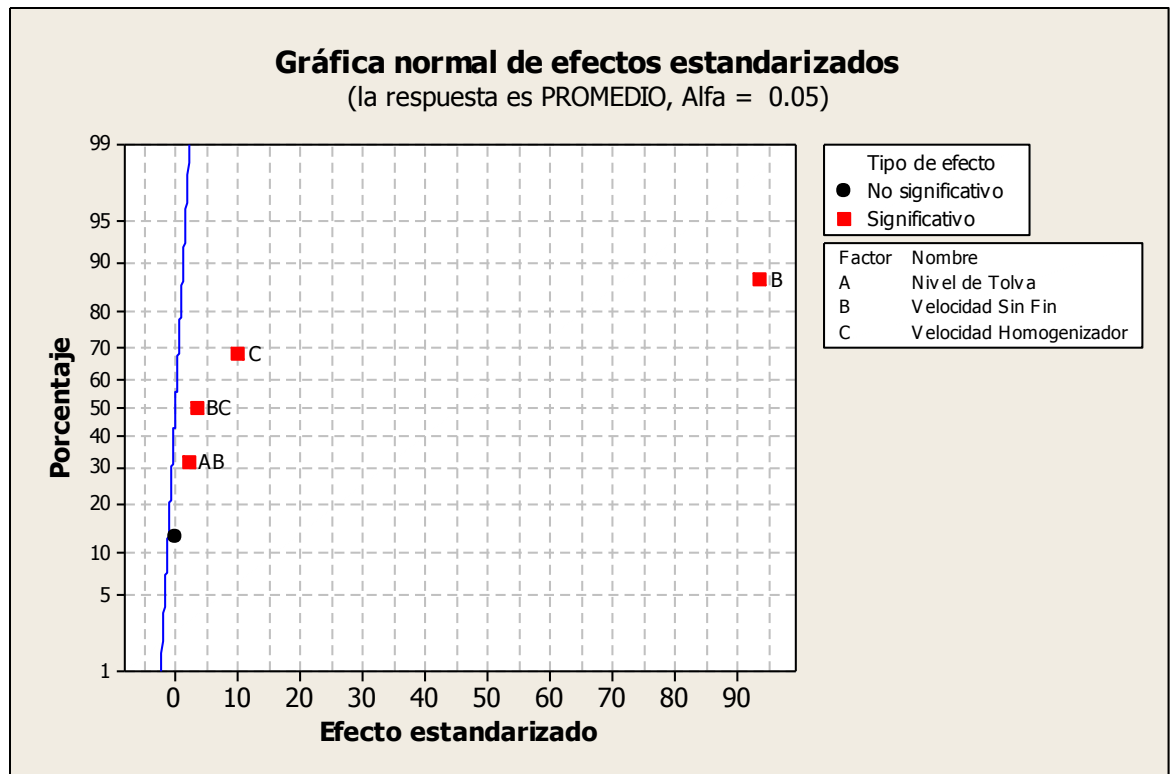


Figura 42. Gráfica ajustada para los efectos estandarizados.

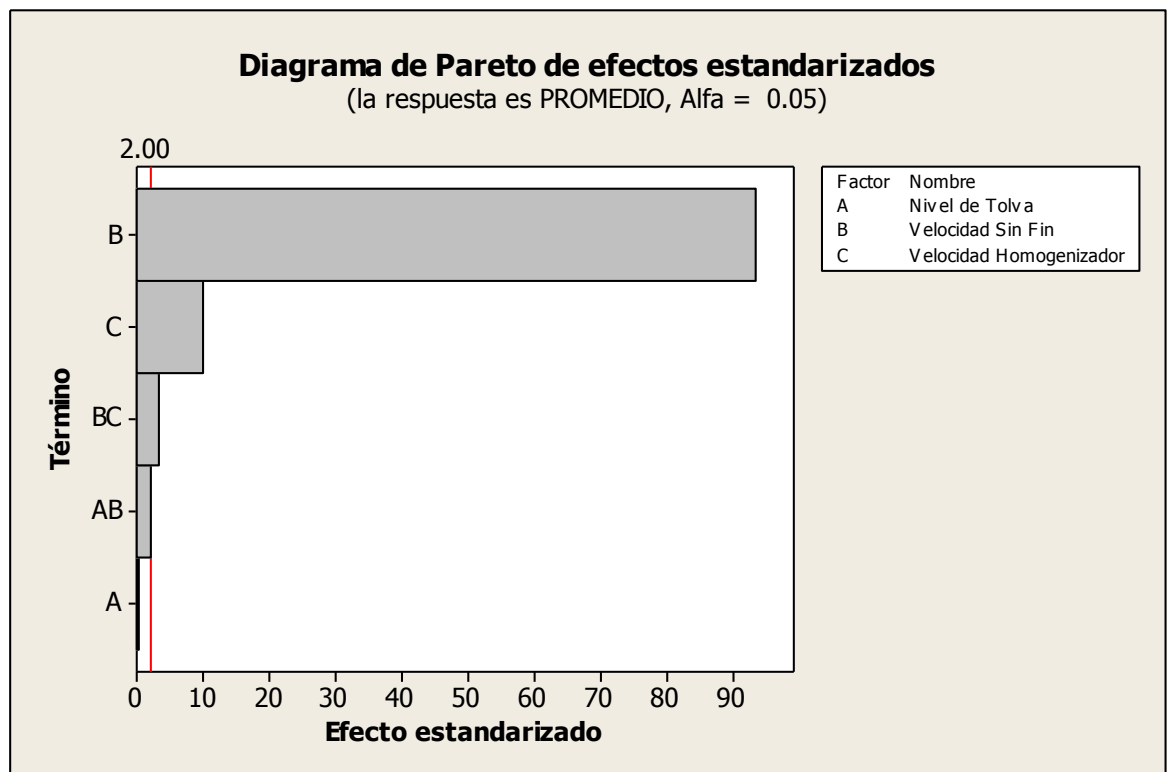


Figura 43. Gráfica ajustada para los efectos estandarizados.

## Cuadro de Sesión

### Ajuste factorial: PROMEDIO vs. Nivel de Tol, Velocidad Si, Velocidad Ho

Efectos y coeficientes estimados para PROMEDIO (unidades codificadas)

Término	Efecto	Coef	SE Coef	T	P
Constante		24,7721	0,05943	416,81	0,000
Nivel de Tolva	-0,0194	-0,0097	0,05943	-0,16	0,871
Velocidad Sin Fin	11,1366	5,5683	0,05943	93,69	0,000
Velocidad Homogenizador	1,1887	0,5944	0,05943	10,00	0,000
Nivel de Tolva*Velocidad Sin Fin	0,2661	0,1331	0,05943	2,24	0,029
Velocidad Sin Fin*	0,4104	0,2052	0,05943	3,45	0,001
Velocidad Homogenizador					

S = 0,475456 PRESS = 15,9644

R-cuad. = 99,35% R-cuad. (pred.) = 99,21% R-cuad. (ajustado) = 99,30%

Análisis de varianza para PROMEDIO (unidades codificadas)

Fuente	GL	SC Sec.	SC Ajust.	CM Ajust.
Efectos principales	3	2007,01	2007,01	669,00
Nivel de Tolva	1	0,01	0,01	0,01
Velocidad Sin Fin	1	1984,39	1984,39	1984,39
Velocidad Homogenizador	1	22,61	22,61	22,61
2-Interacciones de (No.) factores	2	3,83	3,83	1,91
Nivel de Tolva*Velocidad Sin Fin	1	1,13	1,13	1,13
Velocidad Sin Fin*Velocidad Homogenizador	1	2,70	2,70	2,70
Error residual	58	13,11	13,11	0,23
Falta de ajuste	2	0,14	0,14	0,07
Error puro	56	12,98	12,98	0,23
Total	63	2023,95		

Fuente	F	P
Efectos principales	2959,42	0000
Nivel de Tolva	0,03	0,871
Velocidad Sin Fin	8778,22	0,000
Velocidad Homogenizador	100,02	0,000
2-Interacciones de (No.) factores	8,47	0,001
Nivel de Tolva*Velocidad Sin Fin	5,01	0,029
Velocidad Sin Fin*Velocidad Homogenizador	11,92	0,001
Error residual		
Falta de ajuste	0,29	0,748
Error puro		
Total		

Observaciones inusuales de PROMEDIO

Obs	OrdenEst.	PROMEDIO	Ajuste	EE de ajuste	Residuo	Residuo estándar
22	47	29,8050	31,0167	0,1456	-1,2117	-2,68R
23	53	18,8200	19,7357	0,1456	-0,9157	-2,02R
53	52	28,6960	29,6642	0,1456	-0,9682	-2,14R

R denota una observación con un residuo estandarizado grande.

Coeficientes estimados para PROMEDIO utilizando datos en unidades no codificadas

Término	Coef
Constante	9,37191
Nivel de Tolva	-0,0545208
Velocidad Sin Fin	0,220833
Velocidad Homogenizador	-0,0014187
Nivel de Tolva*Velocidad Sin Fin	0,000887083
Velocidad Sin Fin*	0,000684062
Velocidad Homogenizador	

**Ecuación de cálculo para la mejora de proceso.**

## Resultados

Se obtiene un valor de  $R^2$  de 99,35% luego de ajustar el diseño factorial.

## Conclusiones

El 99,35% de la variabilidad observada en las pruebas con respecto al peso promedio quedan justificadas por los valores que adopten los niveles de los factores NIVEL DE TOLVA, VELOCIDAD SIN FIN, VELOCIDAD DEL HOMOGENIZADOR y las interacciones entre NIVEL DE TOLVA-VELOCIDAD DEL SIN FIN y VELOCIDAD DEL SIN FIN-VELOCIDAD DEL HOMOGENIZADOR.

## 7. Validación de la Regresión

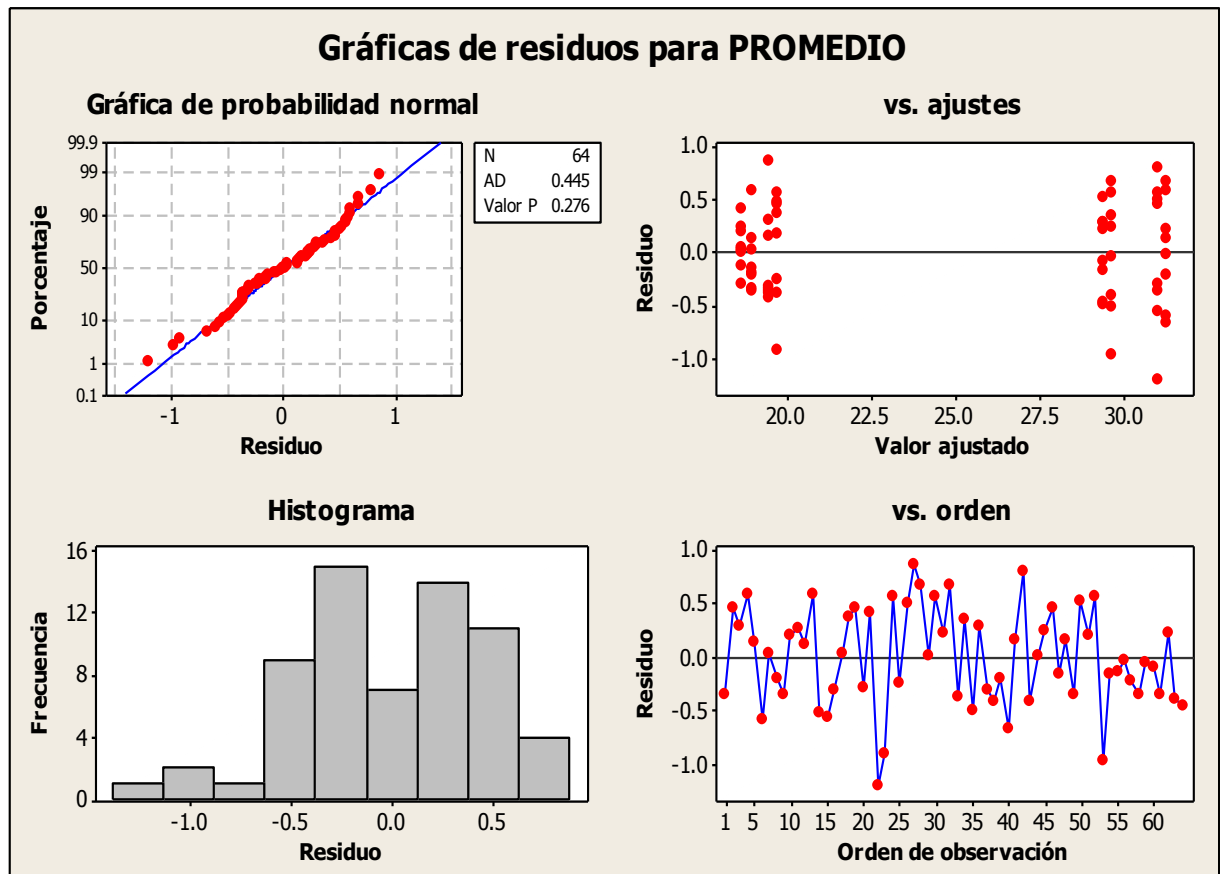


Figura 44. Evaluación de la normalidad de los residuales.

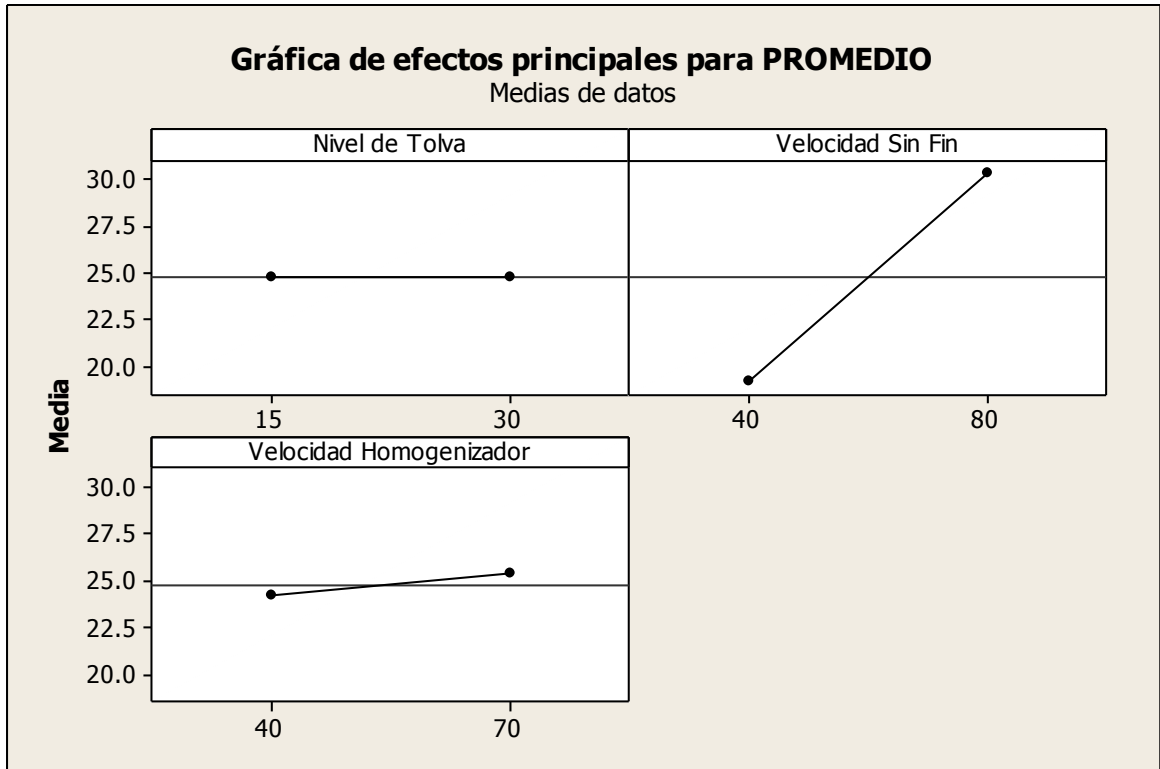
## Resultados

La prueba de normalidad de los residuales es igual a 0,276.

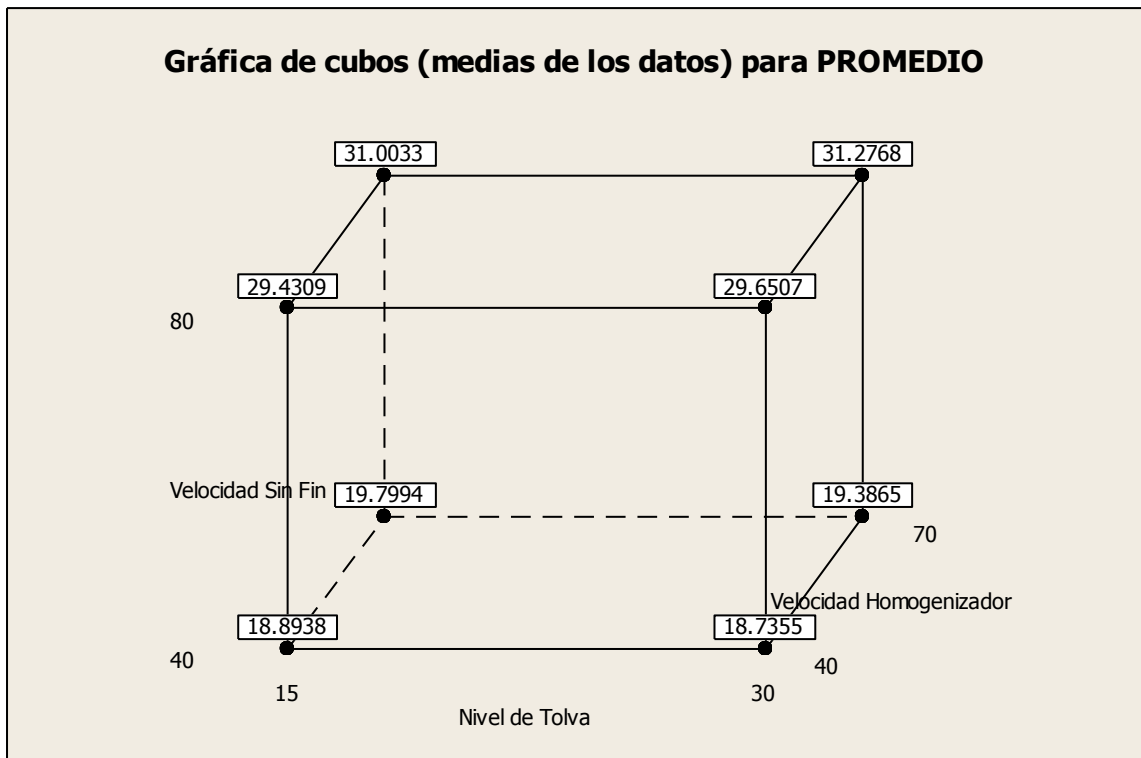
## Conclusiones

Dado que se obtiene un Pvalor mayor a 0,05 se concluye que los residuales poseen una naturaleza normal, por lo cual la regresión realizada es conforme.

## 8. Gráficos Factoriales



**Figura 45.** Representación gráfica del aporte de cada factor con respecto al peso promedio obtenido en proceso.



**Figura 46.** Representación de los valores de peso promedio obtenido para los diferentes configuraciones de los factores significativos

### Respuesta

- De la gráfica de efectos principales se puede observar que los factores con mayores efectos son el NIVEL DE TOLVA y VELOCIDAD DEL HOMOGENIZADOR observándose una relación directa entre la velocidad programada y el peso promedio obtenido.
- Se observa que existe interacción entre NIVEL DE TOLVA-VELOCIDAD DEL SIN FIN y VELOCIDAD DEL SIN FIN-VELOCIDAD DEL HOMOGENIZADOR. Por otro lado no se observa interacción entre NIVEL DE TOLVA-VELOCIDAD DEL HOMOGENIZADOR ya que las líneas formadas son casi paralelas.

### Conclusión

Debido a la relación directa entre la velocidad programada y el peso final obtenido queda confirmado que una mayor velocidad resultará en un mayor peso promedio del producto y viceversa.

## 9. Optimizador de respuesta

**Objetivo:** encontrar la mejor combinación de los factores que permitan obtener el peso objetivo del producto con la menor desviación estándar posible a fin de incrementar la capacidad del proceso.

El optimizador de respuesta permite mostrar la forma en que los factores afectan las respuestas pronosticadas y, de manera dinámica, permite modificar la configuración de los factores. En la Figura 47, se muestra los valores óptimos (en rojo) que se deben configurar en el equipo para obtener el peso promedio de especificación al menor valor de desviación estándar.

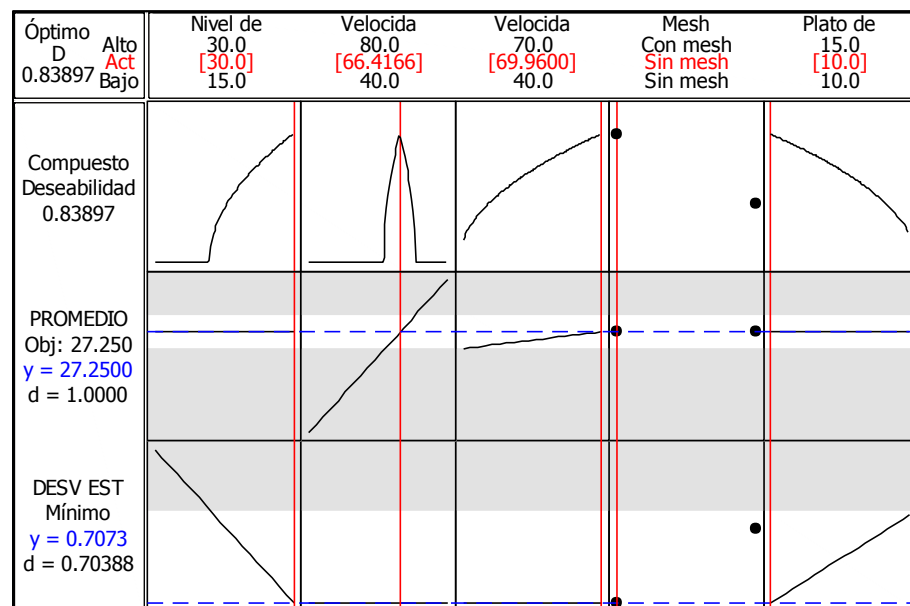


Figura 47. El optimizador de respuesta

## IV. RESULTADOS

### 4.1 Mejorar II / Resultado del proceso de gestión

#### 4.1.1 Proceso mejorado - secado

La mejora en la operación de secado se demuestra por medio de la aplicación de una prueba t de dos muestras.

##### 1. Planteamiento de Hipótesis

$H_0: \mu(\text{antes}) = \mu(\text{después})$

$H_a: \mu(\text{antes}) \neq \mu(\text{después})$

##### 2. Gráfico de Tendencia

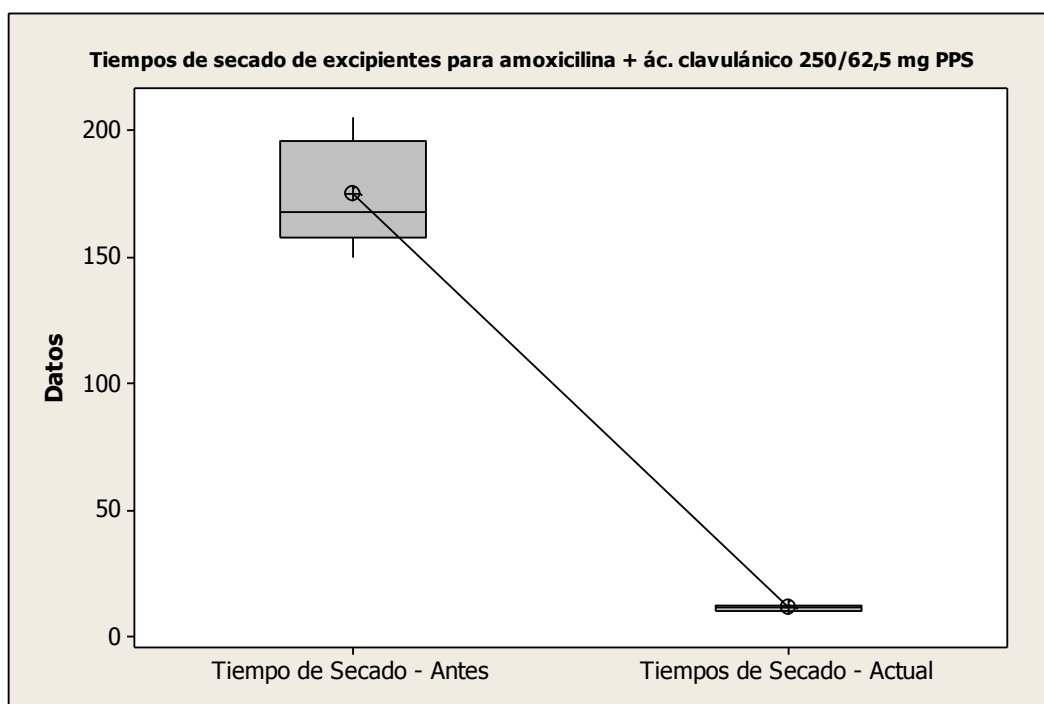


Figura 48. Gráfico de cajas para valores de tiempo de secado.

#### Cuadro de Sesión

##### Prueba T e IC de dos muestras: Tiempo de Secado, Tiempos de Secad

T de dos muestras para Tiempo de Secado - Antes vs. Tiempos de Secado - Actual

				Error estándar de la media
	N	Media	Desv.Est.	
Tiempo de Secado - Antes	5	175,0	21,3	9,5
Tiempos de Secado - Actu	5	11,80	1,15	0,51

Diferencia =  $\mu$  (Tiempo de Secado - Antes) -  $\mu$  (Tiempos de Secado - Actual)  
Estimado de la diferencia: 163,20

IC de 95% para la diferencia: (136,69; 189,71)  
Prueba T de diferencia = 0 (vs. no =): Valor T = 17,09 Valor P = 0,000 GL = 4

## Resultados

Se obtiene un Pvalor de 0,000.

## Conclusiones:

- Dado que el Pvalor es menor a 0,05 se rechaza la hipótesis nula (Ho), por lo que se acepta la hipótesis alternativa (Ha) demostrándose que existe una diferencia estadística entre el perfil de ambos procesos.
- El tiempo de la operación de secado se ha reducido en un factor aproximado de 12 para alcanzar el valor de especificación (Contenido de humedad <2,0%).
- La reducción del tiempo de secado por carga elimina el cuello de botella del proceso y se incrementa los factores de “DISPONIBILIDAD” del equipo, es decir el equipo está disponible para procesar un número mayor de cargas en el mismo tiempo, y “RENDIMIENTO” el equipo procesa una cantidad mayor de producto en el mismo tiempo.

### 4.1.2 Proceso mejorado - envasado

La mejora en la operación de envasado se realiza bajo el esquema de un Diseño de Experimentos, para lo cual se considerarán los factores críticos seleccionados en base al NPR (Número de Prioridad de Riesgo) encontrados en el FMEA.

#### 1. Parámetros configurados en el equipo:

**Nivel de Tolva** = 30 cm

**Velocidad del Sin Fin** = 66.4 %

**Velocidad del Homogenizador** = 69.96 %

**Mesh** = Sin mesh

**Nivel Plato de Ajuste** = 10 cm

**Tiempo de ciclo** = 1 240

#### 2. Normalidad del proceso

## Planteamiento de Hipótesis:

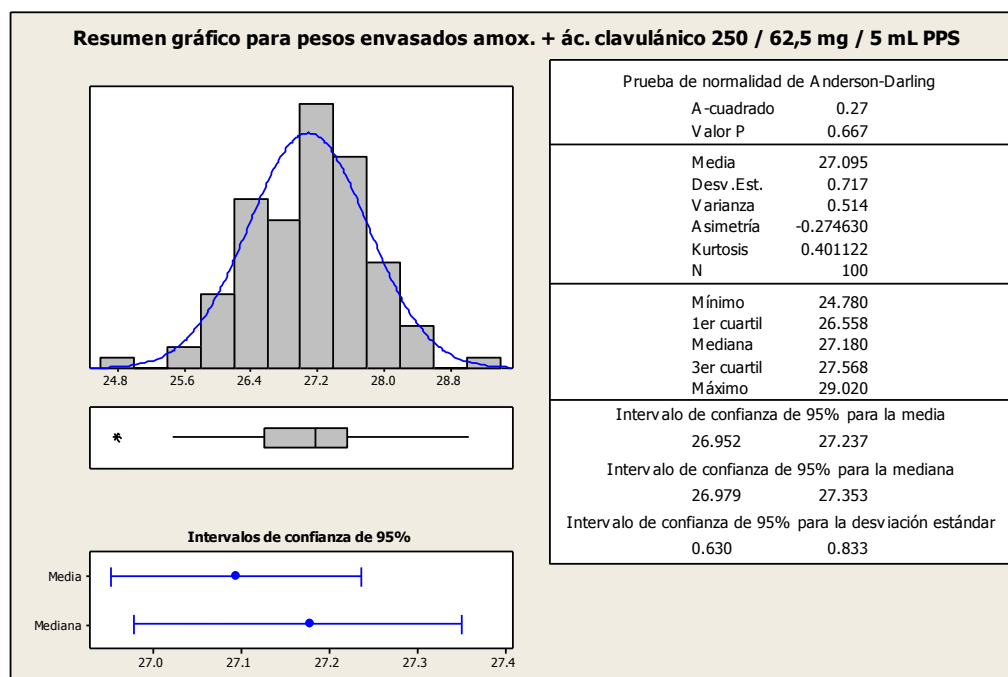
**H<sub>0</sub>:** Pvalor > 0,05 (Los datos provienen de una población normal)

**H<sub>i</sub>:** Pvalor < 0,05 (Los datos no provienen de una población normal)

**Tabla 38.** Valores de peso obtenido durante la operación de envasado con los nuevos parámetros configurados en el equipo

	C1-T	C2-T	C3-T	C4-T	C5-T	C6-T	C7-T	C8-T	C9-T	C10-T
1	27,66	26,31	27,57	25,93	25,67	28,02	26,86	26,09	27,63	27,72
2	26,21	27,85	27,08	26,47	27,08	27,72	28,48	27,21	26,37	26,55
3	26,67	26,31	26,87	27,02	27,14	27,54	27,72	27,41	26,23	28,24
4	27,73	26,38	26,54	26,14	27,58	27,24	28,14	27,46	27,42	27,35
5	27,06	27,47	27,00	27,41	27,38	27,94	28,06	26,51	27,13	26,60
6	26,86	26,69	26,41	27,96	27,62	27,36	27,73	28,04	27,17	26,06
7	28,28	24,78	26,42	27,43	27,19	27,56	27,37	26,58	27,55	26,43
8	26,74	27,38	27,22	28,33	27,05	26,89	27,97	27,28	27,19	26,40
9	27,25	25,46	26,90	25,84	26,53	28,06	27,27	27,40	27,31	29,02
10	28,34	26,74	25,88	27,36	26,92	27,00	26,62	26,16	26,79	26,81
11										

Se realiza un resumen gráfico para la columna de apilados



**Figura 49.** Prueba de normalidad para los datos de pesos obtenidos.



### Resultado:

Se obtiene un Pvalor de 0.667.

### Conclusión:

Dado que se obtiene un Pvalor mayor a 0,05 se concluye que los datos provienen de una población normal.

### 3. Gráfico de Control:

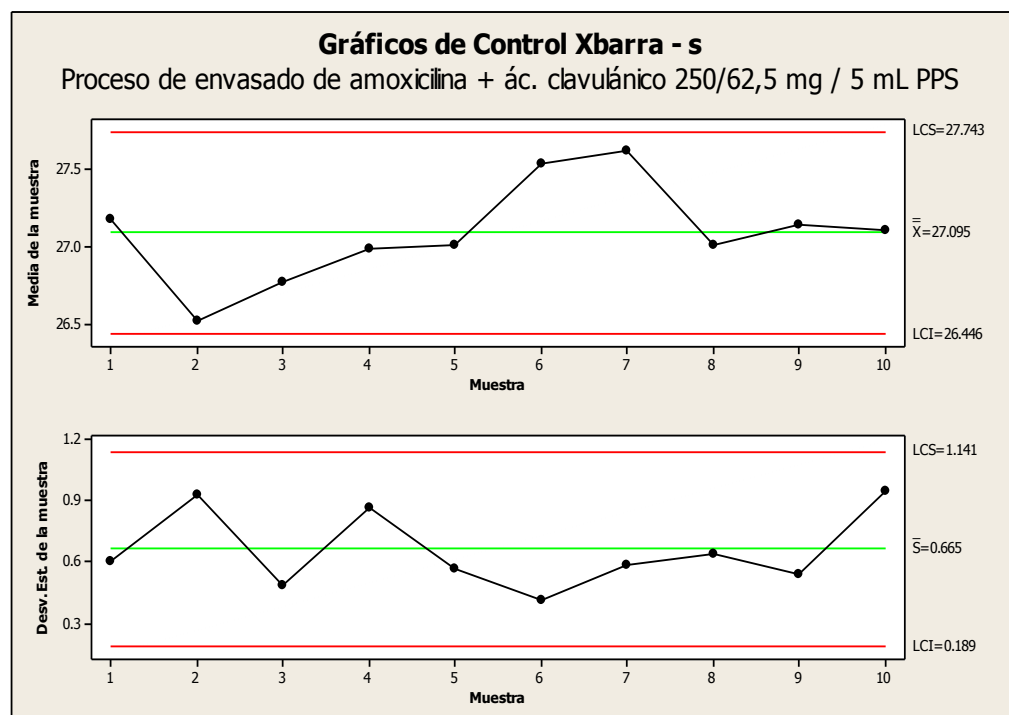


Figura 50. Control estadístico de procesos aplicado al envasado del producto.

### Resultado

Todos los puntos de valores promedios y desviación estándar para los subgrupos se encuentran dentro de los límites de control calculados y no se presenta ninguna situación fuera de control estadístico.

### Conclusión

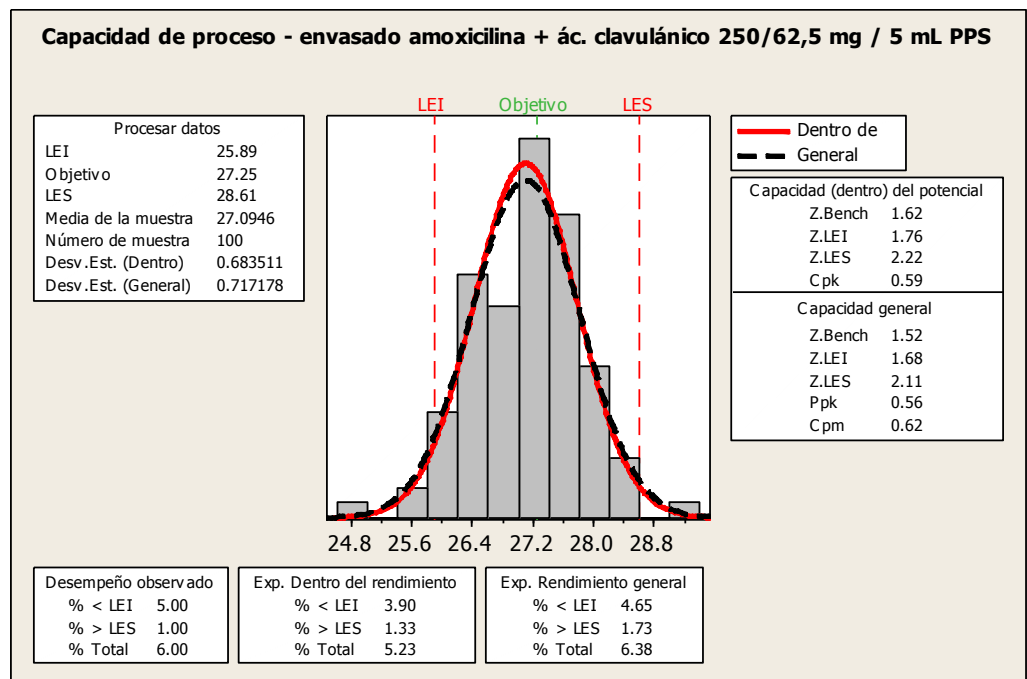
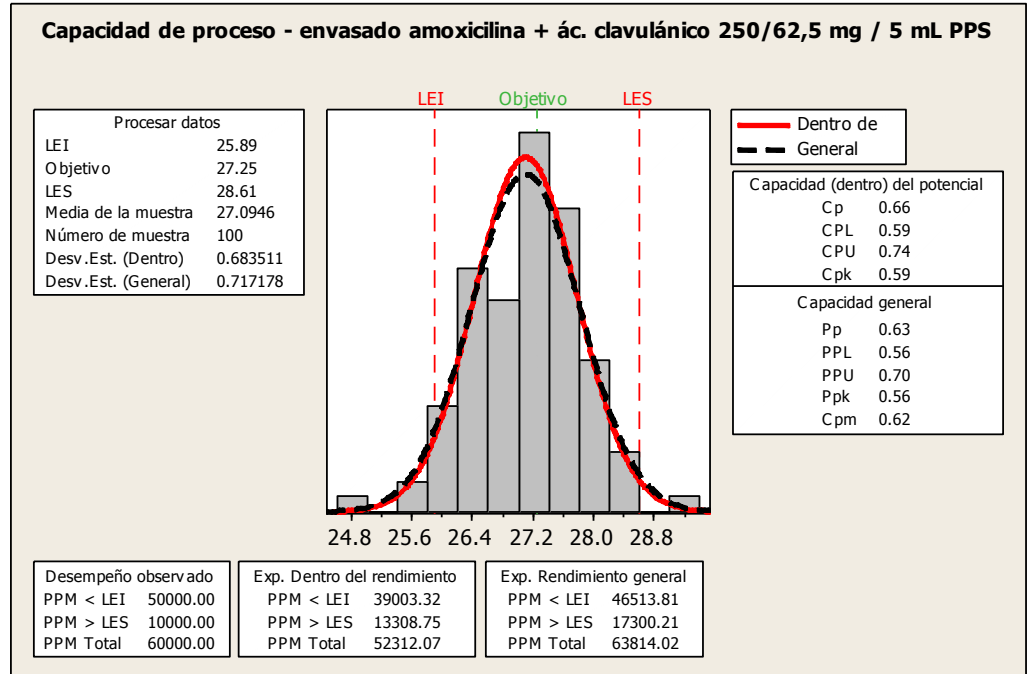
El proceso de envasado amoxicilina + ácido clavulánico 250/62,5mg / 5 mL PPS se encuentra bajo control estadístico.

#### 4. Capacidad de Proceso

**Límite Superior de Especificación:** 28,61 g/frasco

**Límite Inferior de Especificación:** 25,89 g/frasco

**Objetivo:** 27,25 g/frasco

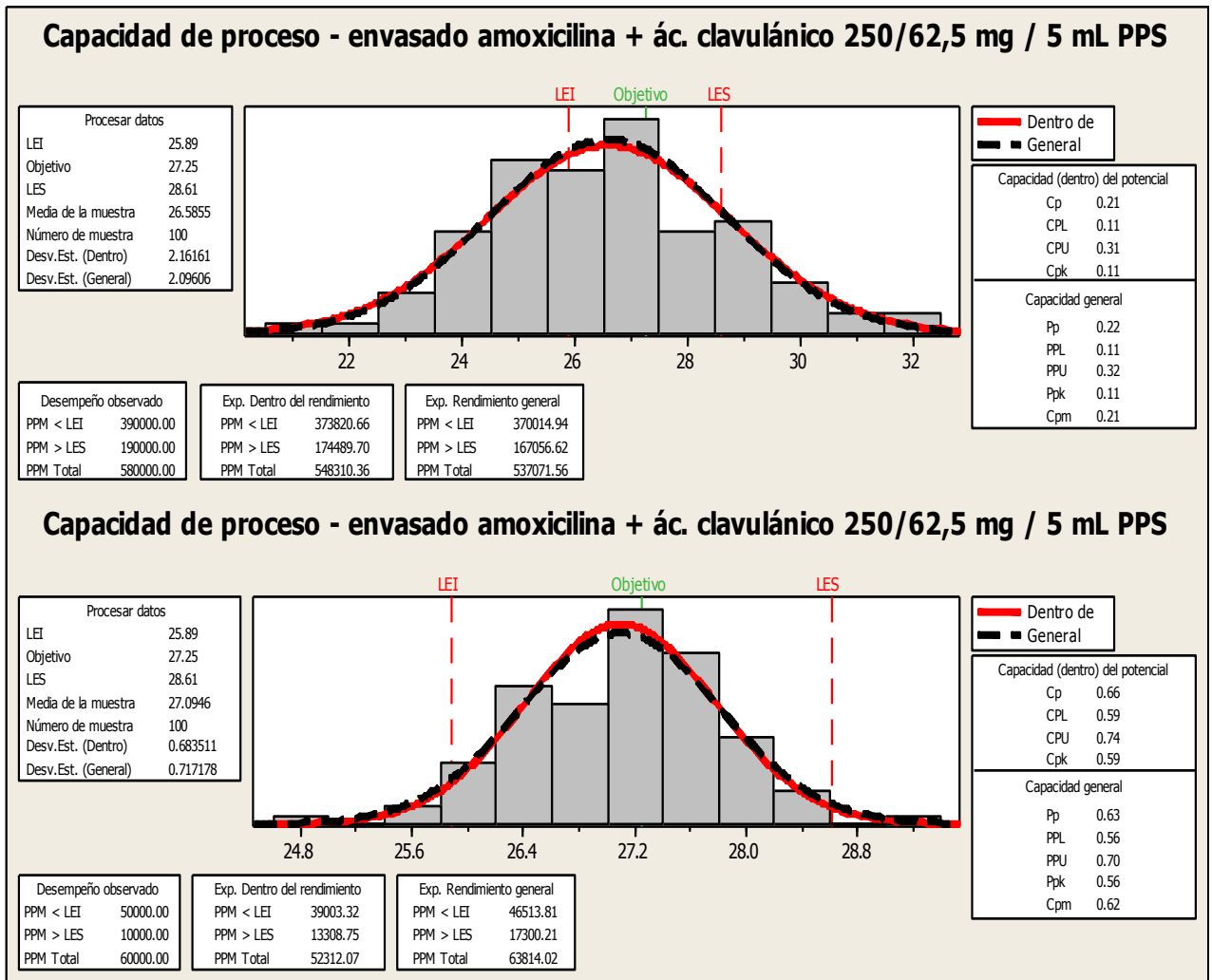


**Figura 51.** Capacidad de proceso para el envasado bajo la nueva configuración del equipo

#### Resultado:

Se obtiene un valor de Cp de 0,66, un nivel sigma de 1,62 con un porcentaje de error de 6,00 %.

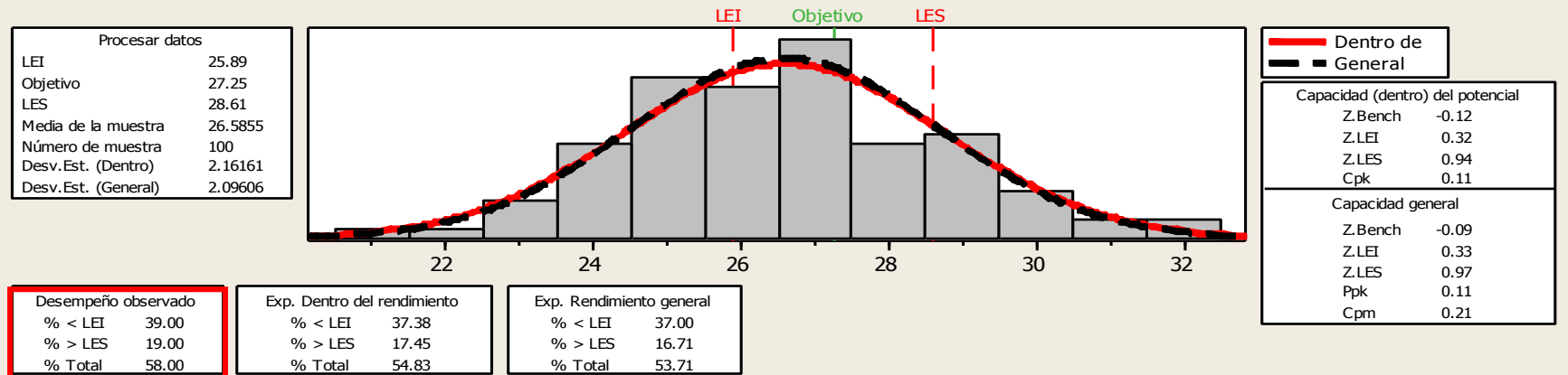
## 5. Cuadro Comparativo de Resumen



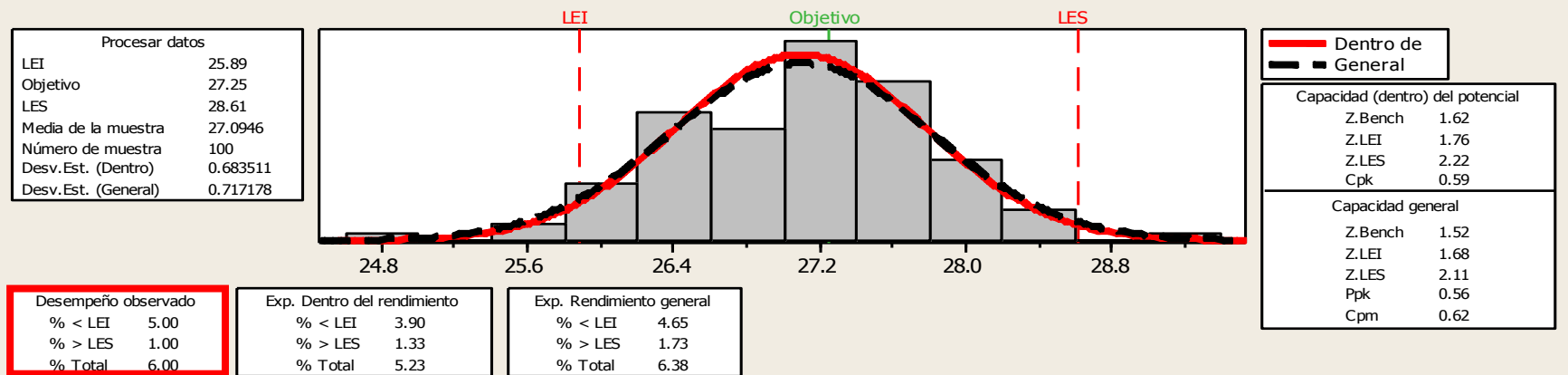
**Figura 52.** Comparación del desempeño de la operación de envasado antes (arriba) y después (abajo) de la mejora del proceso.

**Conclusión:** la mejora del proceso de envasado reporta un incremento de más del 200% en el índice de capacidad del mismo pasando de 0,21 a 0,66 lo que se traduce en una disminución del porcentaje de error encontrado del 58,0% al 6,0% (Producto fuera de especificación).

### Capacidad de proceso - envasado amoxicilina + ác. clavulánico 250/62,5 mg / 5 mL PPS



### Capacidad de proceso - envasado amoxicilina + ác. clavulánico 250/62,5 mg / 5 mL PPS



**Figura 53.** Gráfico comparativo del desempeño del envasado antes (arriba) y después (abajo) de la mejora. Nótese el aumento del nivel sigma de -0,12 a 1,62 lo que representa una reducción del error observado (Desempeño Observado) de 58,0% al 6,0%

## 4.2 Controlar/ revisión de eventos

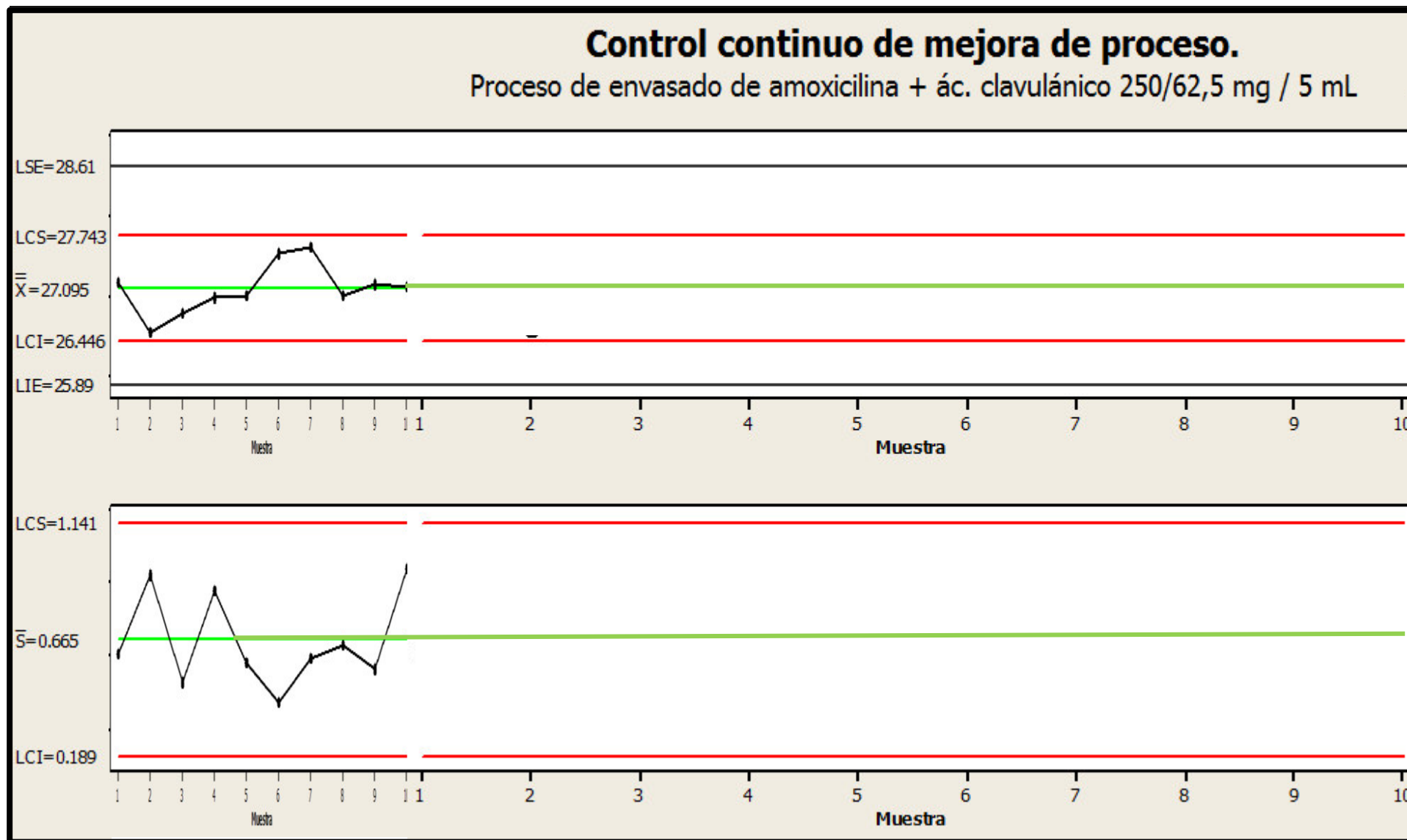
### 4.2.1 controlar para mejora continua

El Plan de Control se establece con el fin de mantener las mejoras alcanzadas en el proceso y dar paso a la mejora continua en el proceso, para tal efecto se llevan a cabo las siguientes acciones:

- Actualización de la guía de manufactura a fin de incluir los parámetros críticos de producción encontrados en la fase de Mejora I.
- Capacitación en el trabajo para el personal operario involucrado en los procesos de secado y envasado.
- Establecimiento de un Control Estadístico de Procesos para los lotes sub-siguientes a fin de monitorizar la evolución de la mejora.

**Tabla 40.** Cuadro de designación de parámetros y responsabilidades para el control de la mejora.

Sistema de control de proceso					
Indicadores (KIVs, KPVs, KOVs)	Estándares de desempeño	Unidad a verificar	Frecuencia	Realiza / supervisa	Plan de contingencias
Nivel de tolva	Altura de 26,19	centímetros	En cada uso	Operario de envasado / Supervisor de producción	Nuevo diseño de experimentos (DOE).
Tornillo sin fin	Velocidad de 59,57	%	En cada uso		
Homogenizador	Velocidad de 70	%	En cada uso		
Mesh.	Sin Mesh	-	En cada uso		
Plato de ajuste	Altura de 10	centímetros	En cada uso		



**Figura 54.** Herramienta de Gestión Visual para el control estadístico de proceso y mejora continua.

**Tabla 41.** Colección de data y evaluación del control estadístico de procesos y mejora continua

Cuadro de control para mejora continua												
Proceso		Envasado		Línea		PPSO		Responsable				
Fecha	Hora	Lote										
		Muestra	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		01										
		02										
		03										
		04										
		05										
		06										
		07										
		08										
		09										
		10										
Promedio ( $\bar{X}$ )												
Desviación Estándar (s)												

**Instrucciones:**

1. Luego de iniciado el proceso y programado el equipo muestree 10 frascos envasados.
2. Proceda a pesar el contenido correspondiente para cada uno de los frascos con el uso de una balanza calibrada de resolución adecuada.
3. Registre los valores individuales en la columna correspondiente y calcule los estadístico de Promedio ( $\bar{X}$ ) y Desviación Estándar (s).
4. Grafique los valores de Promedio y Desviación Estándar en el gráfico correspondiente.
5. Evalúe los valores encontrados frente a los Límites de Control (LCS y LCI).

## V. DISCUSIÓN

El presente trabajo ha demostrado que la aplicación de la metodología six sigma en su sinergia con las herramientas de manufactura esbelta pueden ser utilizadas para la reducción / eliminación del riesgo existente en los ambientes de producción farmacéutica dando cumplimiento a la metodología señalada en la guía ICH-Q9 Gestión del Riesgo de la Calidad a fin de demostrar que el laboratorio está en la capacidad de manejar situaciones de riesgo en beneficio, en última instancia, de la población receptora del producto, esto coincide con los resultados reportados Jernelid M. (2009)<sup>57</sup>, quien compara los beneficios encontrados en tres diferentes laboratorios.

La mejora de la operación de secado mediante el uso de herramientas lean permitió reducir en un factor de 12 el tiempo requerido por el producto trabajado; evaluaciones futuras de los cambios realizados son necesarias para determinar la eficacia de la operación ya que un nuevo diagrama analítico de procesos (DAP) aún indicaría a esta operación como una de las más prolongadas del proceso en general, también sería adecuado poder evaluar la adición de un equipo de secado por lecho fluido siempre que un índice de retorno de inversión (ROI, por sus siglas en inglés) justifiquen su adición al mismo.

Si bien la experimentación factorial realizada ha logrado reducir el porcentaje de error observado en la operación de envasado del 58.0% al 6.0%, esto aún da lugar a un nuevo proceso de mejora a fin de alcanzar valores más bajos en un cumplimiento del ciclo PDCA para la mejora continua el cual debe repetirse hasta la obtención de estándares de clase mundial y brindar la información para el establecimiento de un esquema de muestreo de aceptación.

El diseño del trabajo no consideró como factor experimental el tamaño de partícula del producto ya que este había sido definido durante el desarrollo del producto y el perfil físico-químico había sido establecido con el producto original. Sin embargo el uso de la experimentación factorial debe trasladarse necesariamente a las áreas de desarrollo del laboratorio, como recomienda Chatterjee B. (2014)<sup>58</sup>, a fin de evaluar



el impacto de este en el desarrollo del proceso de manufactura con los equipos con los que a la fecha cuenta el laboratorio para las distintas etapas.

Si bien no hubo disponibilidad de datos iniciales del proceso y estos se obtuvieron durante la realización del estudio, esto permitió la toma de decisiones informadas basadas en el conocimiento obtenido de su procesamiento, tal como señala Patel R. (2011) en su trabajo de modelado de Lean Six Sigma dentro de la industria farmacéutica hindú<sup>59</sup>. La metodología de trabajo debe trasladarse y expandirse, basándose en lo delineado por la teoría de restricciones, enfocándose en aquellos nuevos puntos identificados como críticos para el proceso de esta u otra línea de producción de modo que permita crear un mayor flujo de los procesos a fin de incrementar eficiencias.

## **VI. CONCLUSIONES**

La ejecución del estudio lean six sigma para la identificación, mejora y control de los factores que afectaban el proceso de manufactura de polvos para suspensión oral en sus operaciones de secado y envasado rindió resultados positivos.

Se logró incrementar los factores de disponibilidad y rendimiento del métrico OEE para el equipo de secado estático ya que la reducción del tiempo de proceso llegó a 90% con respecto del tiempo inicial, reduciendo la posibilidad de contaminación o degradación del producto además de generar una reducción de costos.

El índice de capacidad de proceso de envasado ( $C_p$ ) se incrementó en más de 200% pasando de 0,21 al 0,66 como resultado del control de los parámetros críticos de producción identificados en la envasadora. El control estadístico de procesos continuo, delineado en la etapa CONTROLAR, debe mantenerse a fin de identificar nuevas oportunidades de mejora que permitan seguir incrementando la capacidad de proceso.

El aprendizaje obtenido durante el desarrollo del estudio ha permitido que todo el personal operativo y profesional involucrado mejore sus destrezas y razonamiento durante el desarrollo de sus actividades diarias, desde el set-up del equipo hasta el control del proceso permitiendo reducir los riesgos asociados a estas operaciones obteniendo un proceso más seguro y eficiente que permite salvaguardar la salud de la población usuaria del mismo.

Las figuras 48 y 53 resumen el impacto de las mejoras en el proceso en el incremento de la eficiencia y el aumento de la capacidad de las operaciones de secado y envasado, respectivamente, lo que se traduce en un producto cuyo costo unitario se ve reducido al sustraer actividades que no agregan valor y en un producto más seguro y accesible para los pacientes.

## **VII. RECOMENDACIONES**

- Actualizar el plan curricular de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de san Marcos, a fin de incluir metodologías innovadoras para la mejora continua cuyo conocimiento son vitales para aquellos con orientación al rubro farmacéutico industrial.
- Promover el desarrollo de proyectos de diseño factorial experimental en los laboratorios de las distintas asignaturas de la carrera a fin de motivar un espíritu crítico de los procesos.
- Dada la alta importancia de la Gestión de Riesgos y la naturaleza dinámica y global de esta es recomendable la instauración de un modelo documentado oficial de aplicación al interior de todo laboratorio farmacéutico que permita mejorar y mantener las eficiencias alcanzadas así como formar la base de nuevos procesos de mejora.

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

1. **Aceptación de riesgo:** es la decisión de aceptar un riesgo. La aceptación de riesgos depende de los criterios de riesgo.
2. **Análisis de riesgo:** es el uso sistemático de información para identificar de peligros y para calcular el riesgo asociado. El análisis de riesgo proporciona una base para la evaluación, el tratamiento y la aceptación de riesgos.
3. **ASTM:** sigla de la American Society for Testing and Materials, fundada en 1898. Es la mayor organización científica y técnica para el establecimiento y la difusión de normas relativas a las características y prestaciones de materiales, productos, sistemas y servicios.
4. **Atributos críticos de calidad (CQA, por sus siglas en inglés):** propiedad física, química, biológica o microbiológica, o característica que debe ser controlada (directa o indirectamente) para garantizar la calidad de un producto.
5. **BPM:** las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), conjunto de requerimientos mínimos destinado a asegurar la calidad de un producto farmacéutico.
6. **Control de riesgos:** son las acciones que ponen en aplicación las decisiones de la gestión de riesgo. El control de riesgo puede incluir la supervisión, la reevaluación y la conformidad con las decisiones.
7. **Criterio de riesgos:** términos de referencia por los que se evalúa la importancia del riesgo. Los criterios de riesgo pueden incluir costes y beneficios asociados, requisitos legales, estatutarios, aspectos socioeconómicos y ambientales, las preocupaciones de los interesados, prioridades, y otras aportaciones a la evaluación.
8. **Detectabilidad:** es la capacidad de poder reconocer un riesgo antes que este impacte al paciente.
9. **Escalamiento:** es el proceso mediante el cual se desarrollan los criterios y las reglas de asignación numérica que determinan las unidades de medida significativas para llevar de un tamaño dado a otro tamaño mayor o menor una operación u objeto.
10. **Evaluación de riesgos:** es el proceso que consiste en comparar el riesgo calculado con ciertos criterios de riesgos para determinar la importancia del riesgo.

11. **FDA:** Food and Drug Administration es el organismo de atención al consumidor más antiguo de Estados Unidos de Norteamérica. Su función es la de analizar los alimentos, aditivos alimentarios, medicinas y cosméticos asegurando que son aptos para el consumo.
12. **FMEA:** el Análisis de Modo de Falla y Efecto, mejor conocido como FMEA por las siglas en ingles de Failure Mode Analysis and Effects es una herramienta simple, versátil y poderosa que ayuda al equipo a identificar los defectos en el proceso que deberían ser eliminados o reducidos. La meta del FMEA es la de delinear los pasos del proceso que están en riesgo de contribuir a una falla.
13. **FMECA:** efectos de modo de fallo y Análisis de Criticidad (FMECA), es un método amplio pero sencillo para identificar formas en que un sistema de ingeniería pueden fallar. El objetivo principal de FMECA es el desarrollo de las prioridades para acciones correctivas basadas en el riesgo estimado.
14. **Gestión de riesgo:** actividades coordinadas para dirigir y controlar una organización en lo relativo al riesgo. La gestión de riesgo incluye, por norma general, evaluación de riesgos, tratamiento de riesgos, aceptación de riesgos y comunicación de riesgos. Herramienta que nos permite ubicar, analizar y mitigar la posibilidad que ocurra un desvío.
15. **Herramientas de gestión de riesgo:** la utilización de determinadas metodologías y herramientas para la evaluación de riesgos de la calidad están basadas en el conocimiento científico del material en estudio, la protección del paciente, etc. Entre las más utilizada son: FMECA, FMEA, ETA, FTA, HAZOP, etc.
16. **ICH:** la "Conferencia internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano" (o 'ICH', por sus siglas en Inglés). El objetivo es reducir o evitar la necesidad de duplicar las pruebas llevadas a cabo durante la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, recomendar maneras de lograr una mayor armonización en la interpretación y aplicación de las directrices técnicas y requisitos para obtener registros.
17. **ISO:** la ISO es la entidad internacional encargada de favorecer la normalización en el mundo. Con sede en Ginebra, es una federación de organismos nacionales. La finalidad principal de las normas ISO es orientar, coordinar, simplificar y unificar los usos para conseguir menores costes y efectividad.
18. **ISPE:** la Asociación Internacional de Ingeniería Farmacéutica es la asociación más grande del mundo sin fines de lucro que sirve a sus miembros con los principales

avances científicos, técnicos y de reglamentación en todo el ciclo de vida de productos farmacéuticos.

- 19. Lean Manufacturing:** es un modelo de gestión enfocado a la creación de flujo para poder entregar el máximo valor para los clientes, utilizando para ello los mínimos recursos necesarios.
- 20. Mitigación de riesgo:** es la limitación de cualquier consecuencia negativa de un suceso particular. Se refiere al conjunto de acciones destinadas a eliminar o disminuir el riesgo previamente a la aparición de daños.
- 21. Parámetros críticos de procesos (CPP, por sus siglas en inglés):** es un parámetro del proceso cuya variabilidad afecta un atributo de calidad y por lo tanto debe ser controlado para asegurar que el proceso obtenga la calidad deseada. Un CPP continua siendo critico aun si es controlado.
- 22. Process Analytical Technology (PAT, por sus siglas en inglés):** Food and Drug Administration o FDA lo define: “Un sistema para diseñar, analizar, y controlar la producción mediante mediciones puntuales (por ejemplo, durante el procesamiento) de procesos y materiales crudos y en proceso de calidad y rendimiento importantes para asegurar la calidad del producto final. [...] Este enfoque de obtención de calidad en los productos subraya la necesidad de comprender el proceso y las oportunidades para mejorar las eficiencias de fabricación mediante la innovación y fomentar la comunicación científica entre los productores y la agencia”.
- 23. Peligro (Hazard):** considerado como fuente de daño potencial. El peligro es una fuente de riesgo.
- 24. Probabilidad:** grado de ocurrencia de un suceso.
- 25. Revisión de riesgo:** actividad llevada a cabo para determinar la idoneidad, adaptabilidad y eficacia con la finalidad de alcanzar los objetivos establecidos.
- 26. Riesgo:** es la combinación de la probabilidad de un suceso y de su consecuencia.
- 27. Salas limpias:** es una sala especialmente diseñada para obtener bajos niveles de contaminación. Estas salas tienen parámetros ambientales estrictamente controlados: partículas en aire, temperatura, humedad, flujo de aire, presión interior del aire, iluminación.
- 28. Severidad:** representa la gravedad de la falla para una operación posterior, una vez que esta falla ha ocurrido. La severidad solo se refiere o se aplica al efecto.

- 29. Six sigma:** una medida estadística del nivel de desempeño de un proceso o producto.
- 30. SMED:** Single Minute Exchange of Die es una herramienta de mejora que permite reducir los tiempos de cambio de útiles de forma considerable, que se traduce en un aumento de flexibilidad, productividad y eficiencia.
- 31. TQM:** Calidad total o Total Quality Management (TQM) es un enfoque que busca mejorar la calidad y desempeño, de forma de ajustarse o superar las expectativas del cliente. Esto puede ser logrado integrando todas las funciones y procesos relacionados con la calidad en una compañía. TQM vigila todas las medidas de calidad usadas por una empresa, incluyendo la calidad de gestión y desarrollo, control de calidad de control y mantenimiento, mejora de la calidad y aseguramiento de la misma.
- 32. USP:** United States Pharmacopeial (también llamada comúnmente USP) es una organización sin ánimo de lucro que posee la marca registrada y los derechos de autor de la USP-NF y la publica todos los años. La USP establece por escrito normas de referencia para los medicamentos, los ingredientes alimentarios, suplementos dietéticos y sus ingredientes. Estas normas son utilizadas por los organismos reguladores y fabricantes para ayudarles a garantizar que estos productos son de la identidad adecuada, así como la fuerza, calidad, pureza y consistencia.
- 33. Valoración de riesgo:** es el proceso general de identificación, análisis de riesgo y de evaluación de riesgo.
- 34. Reducción de riesgos:** acciones tomadas para reducir la probabilidad, las consecuencias negativas o ambas en relación con un riesgo.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prompex. *Estudio de la Oferta y la Demanda del Sector Farmacéutico Peruano y Plantas Medicinales*. Lima, 2003.
2. WHO. *Perfil Farmacéutico de la República del Perú* [Recurso en línea]. 2012 <[http://www.who.int/medicines/areas/coordination/pscp\\_peru\\_sp.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/coordination/pscp_peru_sp.pdf)> [consulta: 18 de Octubre del 2013].
3. M. Crisante. *Mercado Farmacéutico y Acceso de Medicamentos en el Perú* [Recurso en línea]. 2010 <[http://www.paho.org/per/images/stories/FtPage/2013/Mercado\\_farmaceutico-acceso\\_medicamentos-Peru.pdf](http://www.paho.org/per/images/stories/FtPage/2013/Mercado_farmaceutico-acceso_medicamentos-Peru.pdf)> [consulta: 20 de Octubre del 2013].
4. ADIFAN. <<http://www.adifan.org.pe/destacada/produccion-industrial-1farmaceutica-peruana-cayo-5-7/>> [consulta: 19 de Diciembre del 2013].
5. ICEX. *El mercado de los productos farmacéuticos en el Perú* [Recurso en línea]. 2006 <[http://www.icex.es/staticFiles/Nota%20sectorial%20productos%20farmaceuticos\\_11031\\_.pdf](http://www.icex.es/staticFiles/Nota%20sectorial%20productos%20farmaceuticos_11031_.pdf)> [consulta: 21 de Noviembre del 2013].
6. Ministerio de Salud del Perú-MINSA. *Plan Nacional Concertado de Salud* [Recurso en línea]. Aprobado por RM 589 de 2007. <[http://www.minsa.gob.pe/transparencia/dge\\_normas.asp](http://www.minsa.gob.pe/transparencia/dge_normas.asp)>.
7. Ministerio de Salud del Perú-MINSA. *Política Nacional de Medicamentos* [Recurso en línea]. 2004. Aprobada por RM 1240-2004 y la Ley 29459. <[http://www.minsa.gob.pe/transparencia/dge\\_normas.asp](http://www.minsa.gob.pe/transparencia/dge_normas.asp)>.
8. Congreso de la República del Perú. *Ley N° 29459 de 2009- Ley de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios* [Recurso en línea]. <<http://www.congreso.gob.pe/ntley/Imàgenes/Leyes/29459.pdf>>.
9. Raymond C. Rowe et al. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 7a ed. Pharmaceutical Press. New Jersey. 2012: Pág. 11.
10. USP 35. <659> *Packing and Storage Requirements*.
11. Calderón U. *Análisis de la industria farmacéutica peruana al 2010*. CENTRUM Católica. 2010: Pág. 12.



12. ADIFAN.org.pe <www.adifan.org.pe>. Premio a la innovación en ciencias y tecnologías farmacéuticas. 2012.
13. Abboud L. *New Prescription for Drug Makers: Update the plants*. The Wall Street Journal. Setiembre 2003.
14. Boswell S. *QbD's Role in Modern Pharmaceutical Solid Dose Dry Granulation*. Gerteis Maschinen and Processengineering [Recurso en línea]. Suiza. 2011. <<http://www.pharmaceuticalonline.com/doc/qbd-s-role-in-modern-pharmaceutical-solid-dose-dry-granulation-0001>> [Consulta: 15 de Agosto del 2013].
15. IBM Marketing Division. *Merck adopts lean manufacturing to slim down its supply chain and get closer to the customer* [Recurso en línea]. Estados Unidos. 2010. <[www.ibm.com/innovation](http://www.ibm.com/innovation)> [consulta: 23 de Setiembre del 2013].
16. Boppana V, Damian G. *Improvement of manufacturing operations at a pharmaceutical company: A lean manufacturing approach* [Recurso en línea]. En: *Journal of Manufacturing Technology Management*. 2012(3): 56-75.
17. Jones D, Womack J, Lean Thinking. Gestión 2000
18. *Capítulo XII – Equipos*. En: *Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos*. DIGEMID. 1999: 44-45.
19. *Baseline Guide, Volume 5: Commissioning and Qualification*. ISPE. 2001.
20. *Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment*. ASTM E2500 – 13. 2013.
21. *ICH-Q8 Pharmaceutical Development*. International Conference of Harmonisation (ICH). 2009: 5 – 6.
22. *Guidance for Industry – Process Validation: General Principles and Practices*. FDA. 2011.
23. Wingate G, Adamson B, Wisniewski S et al. *Introduction*. En: *Science and Risk Based Approach for the Delivery of Facilities, Systems, and Equipment*. ISPE. 2011: 9 – 21.
24. Kunawa R, *Manufacturing process*. Organización Mundial de la Salud. Uganda. 2009.

25. Pernenkil L, *Continuous Blending of Dry Pharmaceutical Powders*. Massachusetts Institute of Technology – MIT. 2008: 210 – 215.
26. Conde C. *Gestión de Escalas en Operaciones Farmacéuticas*. Latfar International Consulting. Lima, Perú. 2012.
27. Agalloco J. *Validation of Solid Dosage Finished Goods*. En: *Validation of Pharmaceutical Processes*. California. USA. 2008: 403 – 416.
28. Pakowski Z y Mujumdar A, *Drying of Pharmaceutical Products*. USA. 2006: 689 – 712.
29. *Capítulo XI – Instalaciones*. En: *Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos*. DIGEMID. 1999: 39-44.
30. Bahr M. *Using OEE for packaging line improvement*. ISPE. 2011.
31. *Overall Equipment Effectiveness and its application in Pharma/Biopharma manufacturing*. ISPE. 2011.
32. Wingate G, Adamson B, Wisniewski S et al. *Good Engineering Practices*. En: *Science and Risk Based Approach for the Delivery of Facilities, Systems, and Equipment*. ISPE. 2011: 63 – 72.
33. Wingate G, Adamson B, Wisniewski S et al. *Introduction*. En: *Science and Risk Based Approach for the Delivery of Facilities, Systems, and Equipment*. ISPE. 2011: 63– 72.
34. *Annex 5: Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms*. En: *Technical Report 45<sup>th</sup>*. Organización Mundial de la Salud. 2011: 215-260.
35. *Oral Solid Dosage Forms*. ISPE. 2013.
36. *High Efficiency Air Filters*. EN 1822:2010.
37. Ercolano I, *Análisis de Riesgo en el Diseño y Construcción de Planta Farmacéuticas*. En: *El Análisis de Riesgo en la Operatividad Farmacéutica*, 2a ed. Buenos Aires, Argentina: Ediciones VR S.A. 2011: 45-73.
38. *Classification of air cleanliness*. En: *Cleanrooms and associated controlled environments*. ISO 14644-1. 1999.

39. Annex 6: WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. En: *Technical Report 45<sup>th</sup>*. Organización Mundial de la Salud. 2011: 261 – 284.
40. Edward P, Kresta Z, *Handbook of Industrial Mixing Science and Practice*. John Willey and Song Inc. New Yersey, USA. 2004: 887 – 923.
41. Swarbrick J, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York, USA. 1997: 263.
42. Vila Jato J, *Tecnología Farmacéutica: Aspectos Fundamentales de los Sistemas Farmacéuticos y Operaciones Básicas*. Madrid. Editorial Síntesis. 2 Vol. 2008: 365 – 417.
43. Hashim A, *Pharmaceutical Powder Mixing from Randomization to Homogenization*. [Recurso en línea]. 1997. <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02726359708906747>> [Consulta: 10 de Diciembre del 2013].
44. Scout B. *Solid Oral Dosage Forms: Powder Blending*. [Recurso en línea]. 2001. <<http://www.ikev.org/haber/bozzonemay31.pdf>>. [Consulta: 23 de Noviembre del 2013].
45. Mc Cabe L, Smith J, Operaciones unitarias en ingeniería química. Mexico editorial Interamericana 6º edición 2001: 836-872
46. ICH-Q9: *Quality Risk Management*. International Conference on Harmonisation (ICH). 2005.
47. *Safety Aspects –Guidelines for their inclusion in standards*. Guide 51:1999 – ISO / IEC. Suiza. 1999.
48. *Risk Management – Vocabulary*. Guide 73:2009 – ISO / IEC. Suiza. 2009.
49. Wingate G., Adamson B., Wisniewski S. et al. *Quality Risk Management*. En: *Science and Risk Based Approach for the Delivery of Facilities, Systems, and Equipment*. ISPE. 2011: 53 – 61.
50. Machado R, y Castro G, *Utilización de FMEA en la mejora de procesos de fabricación en la industria farmacéutica*. XXVII Encuentro Nacional de Ingeniería de Producción. Brasil. 2007.

51. Wingate G, Adamson B, Wisniewski S et al. *Appendix 1 – Risk Assessments*. En: *Science and Risk Based Approach for the Delivery of Facilities, Systems, and Equipment*. ISPE. 2011: 84 - 90.
52. *Analysis Techniques for System Reliability – Procedure for Failure Mode and Effects Analysis (FMEA)*. European Standard BS EN 60812:2006. Bruselas, Bélgica. 2006: 10 20.
53. WHO. *Annex 7 - Hazard and Risk Analysis in pharmaceutical products*. *Technical Report Series N° 908*. 2003.
54. ASQ.org. *American Society for Quality*. [Recurso en línea]. 2014 <<http://www.asq.org>> [consulta: 13 de Octubre 2014].
55. D Montgomery, *Diseños Factoriales*. En: *Control Estadístico de la Calidad*, 2da. Ed. LIMUSA WILEY. México. 2006: 571 – 638.
56. *PC-018 Procedimiento para la calibración de medios isotermos con aire como medio termostático*. INDECOPI. 2009.
57. Jernelid M, *Six sigma strategy applied to the pharmaceutical industry – how costumers benefit*. Blekinge Institute of Technology. Suecia. 2009: 42.
58. Chatterjee B, *Applying Lean Six Sigma In The Pharmaceutical Industry*. GOWER. 2014: 3-7.
59. Patel R, *Modeling Lean Six Sigma in the Small Packaging Industry in India*. Rochester Institute of Technology. New York. 2011: 102.

## **IX. ANEXOS**



**ANEXO 1. CERTIFICADOS DE CALIBRACIÓN DE LOS  
INSTRUMENTOS UTILIZADOS**


# CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN


**N° LMA - 035 - 2014**


Fecha de Emisión: 2014-03-26

Página: 1 de 4

1. Solicitante: 
2. Dirección: 
3. Instrumento calibrado: **BALANZA NO AUTOMÁTICA**
4. Marca: **OHAUS**
5. Modelo: **AV212C**
6. Serie: **8033391067**
7. Código de identificación: **PEN-BAL-18**
8. Capacidad máxima: **210.00 g**
9. Divis. de escala (d) : **0.01 g**
10. Divis. de verificación (e): **0.01 g**
11. Capacidad mínima: **0.2 g**
12. Clase: **II**
13. Tipo: **Digital**
14. Coef. deriva temperatura: **0.000005**
15. Fecha de Calibración: **2014-03-26**

Este certificado de calibración sólo puede ser difundido completamente y sin modificaciones. Los extractos o modificaciones requieren la autorización de   
Certificados sin firma y sellos carecen de validez.

  
\_\_\_\_\_  
Responsable de Calibración y  
Calificación

  
\_\_\_\_\_  
Asistente de Calibración y  
Calificación

## 1. Método de Calibración

La calibración se ha realizado siguiendo el procedimiento de calibración de Balanzas de Funcionamiento No Automático Clase I y Clase II - PC-011 - Servicio Nacional de Metrología (INDECOPI) - Cuarta edición - abril 2010.

## 2. Lugar de Calibración

ÁREA DE SUSPENSIONES  
PENICILÍNICOS

## 3. Patrones de referencia

Trazabilidad	Patrón utilizado	Certificado de calibración
Patrones de referencia del SNM - INDECOPI	Medidor de condiciones ambientales	LFP-405-2012
Patrones de referencia del SNM - INDECOPI	Juego de pesas de 1 mg a 200 g ASC - PES - 01	PE14-0068

## 4. Inspección visual

Ajuste de cero:	Conforme
Oscilación libre:	Conforme
Plataforma:	Conforme

Display:	Conforme
Nivelación:	Conforme
Estabilidad:	Conforme

## 5. Observaciones

*La balanza se encuentra dentro de sus errores máximos permitidos.*



## 6. Resultados de Medición

## ENSAYO DE REPETIBILIDAD

Temperatura:	Inicial	Final	H.R.:	Inicial	Final	Presión:	Inicial	Final
	22.4 °C	22.5 °C		64% HR	59.4% HR		986.7 mbar	986.5 mbar

N° de Mediciones	50%Cap Máx (g)		100	Cap. Máxima (g)		200
	Indicación	$\Delta L$ (mg)	E(mg)	Indicación (g)	$\Delta L$ (mg)	E(mg)
1	100.00	8	-3	200.00	6	-1
2	100.00	8	-3	200.00	5	0
3	100.00	9	-4	200.00	7	-2
4	100.00	8	-3	200.00	7	-2
5	100.00	8	-3	200.00	6	-1
6	100.00	6	-1	200.00	5	0
7	100.00	7	-2	200.00	6	-1
8	100.00	6	-1	200.00	7	-2
9	100.00	7	-2	200.00	6	-1
10	100.00	8	-3	200.00	6	-1


Carga (g)	Diferencia Máxima (mg)	e.m.p. (mg)
100	3	20

Carga (g)	Diferencia Máxima (mg)	e.m.p. (mg)
200	2	20

## ENSAYO DE EXCENRICIDAD

Temperatura:	Inicial	Final	H.R.:	Inicial	Final	Presión:	Inicial	Final
	22.5 °C	22.5 °C		59.5% HR	54.1% HR		986.2 mbar	986.2 mbar

Posición de la Carga	Error en Cero				Error Corregido				
	Carga Mínima (g)	Indicación (g)	$\Delta L$ (mg)	Eo(mg)	(Capacidad Máxima)/3	Indicación (g)	$\Delta L$ (mg)	E(mg)	Ec(mg)
Centro	0.1	0.10	8	-3	70	70.00	8	-3	0
I		0.10	9	-4		70.00	6	-1	3
II		0.10	8	-3		70.00	4	1	4
III		0.10	8	-3		70.00	8	-3	0
IV		0.10	7	-2		70.00	8	-3	-1

Posiciones	Diferencia de posiciones	$ \Delta Ec(mg) $	e.m.p. (mg)
	I-centro	3	20
	II-centro	4	20
	III-centro	0	20
	IV-centro	1	20

## ENSAYO DE PESAJE

Temperatura:	Inicial	Final	H.R. (%):	Inicial	Final	Presión:	Inicial	Final
	22.5 °C	22.6 °C		54.1% HR	59.2% HR		986.2 mbar	986 mbar

N° de Mediciones	Carga Aplicada (g)	Creciente				Decreciente				u(Ec) (mg)	e.m.p. (mg)
		Indicación (g)	ΔL (mg)	E(mg)	Ec(mg)	Indicación (g)	ΔL (mg)	E(mg)	Ec(mg)		
0	0.1	0.10	8	-3	0						
1	0.2	0.20	7	-2	1	0.20	7	-2	1	4.20	10
2	1	1.00	5	0	3	1.00	5	0	3	4.20	10
3	10	10.00	8	-3	0	10.00	5	0	3	4.20	10
4	20	20.00	7	-2	1	20.00	4	1	4	4.20	10
5	50	50.00	8	-3	0	50.00	2	3	6	4.20	10
6	70	70.00	5	0	3	70.00	5	0	3	4.20	20
7	100	100.00	5	0	3	100.01	8	7	10	4.20	20
8	120	120.00	2	3	6	120.01	8	7	10	4.15	20
9	150	150.00	8	-2	1	150.01	7	8	11	4.15	20
10	200	200.00	7	-1	2	200.01	8	7	10	4.15	20
11	210	210.00	7	-1	2	210.01	7	8	11	4.15	30

Donde:

0:	Carga mínima	1:	Capacidad mínima	ΔL:	Punto de cambio
Indicación:	Lectura del equipo	Ec:	Error corregido		
E:	Error calculado	u(Ec):	Incertidumbre Combinada del Error Corregido		
Eo:	Error en cero (carga mínima)	e.m.p.:	error máximo permisible		

$$\text{Lectura Corregida } R_{\text{corregida}} = R + -1.586E-05 R$$

$$\text{Incertidumbre Expandida } U_R(k=2) = 2 \cdot \text{Raiz} ( 2.594E-05 + 3.990E-10 ) R^2$$

## 7. Incertidumbre

La incertidumbre reportada en el presente certificado es la incertidumbre expandida de medición que resulta de multiplicar la incertidumbre combinada por el factor de cobertura  $k = 2$ , para una distribución normal correspondiente a una probabilidad de cobertura de aproximadamente 95%. La incertidumbre fue determinada según la "Guía para la Expresión de la Incertidumbre en la medición, segunda edición, julio del 2001. La incertidumbre expandida de medición fue calculada a partir de los componentes de incertidumbre de los factores de influencia en la calibración.

## 8. Recalibración

Los resultados son validos en el momento de la calibración. Al solicitante le corresponde disponer en su momento la ejecución de una calibración, la cual esta en función del uso, conservación y mantenimiento del instrumento de medición o a reglamentaciones vigentes.

FIN DE CERTIFICADO



“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”  
 “Año de la Diversificación Productiva y del Fortalecimiento de la Educación”



**Laboratorio de Masas**

## Certificado de Calibración LM - C - 051 - 2015




Consistente con las capacidades de medida y  
Calibración (CMC – MRA)

Página 1 de 4

Expediente	<b>80495</b>	Este certificado de calibración documenta la trazabilidad a los patrones nacionales, que realizan las unidades de medida de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI)
Solicitante	████████████████████	
Dirección	████████████████████	
Patrón de Medición	<b>PESA</b>	
Valor Nominal	<b>1g</b>	Este certificado es consistente con las capacidades que se incluyen en el Apéndice C del MRA elaborado por el CIPM. En el marco del MRA, todos los institutos participantes reconocen entre sí la validez de sus certificados de calibración y medición para las magnitudes, alcances e incertidumbres de medición especificados en el Apéndice C (para más detalles ver <a href="http://www.bipm.org">http://www.bipm.org</a> ).
Clase de Exactitud	<b>F2</b>	
Material	<b>ACERO INOXIDABLE</b>	
Marca	<b>METTLER TOLEDO</b>	
Procedencia	<b>NO INDICA</b>	<i>This certificate is consistent with the capabilities that are included in Appendix C of the MRA drawn up by the CIPM. Under the MRA, all participating institutes recognize the validity of each other's calibration and measurement certificates for the quantities, ranges and measurement uncertainties specified in Appendix C (for details see <a href="http://www.bipm.org">http://www.bipm.org</a>).</i>
Número de Serie	<b>15980</b>	
Cantidad	<b>1</b>	
Fecha de Calibración	<b>2015-01-20</b>	

Este certificado de calibración sólo puede ser difundido completamente y sin modificaciones. Los extractos o modificaciones requieren la autorización del Servicio Nacional de Metrología.

Certificados sin firma y sello carecen de validez.

Fecha	Responsable del Area de Mecánica	Responsable del laboratorio
	 ALDO QUIROGA ROJAS	 LUZ MARINA CORI ALMONTE
2015-01-20		

Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual – Indecopi  
 Servicio Nacional de Metrología  
 Calle De La Prosa 104, San Borja Lima – Perú / Telf.: 2247800 Anexo 8601  
 email: [metrologia@indecopi.gob.pe](mailto:metrologia@indecopi.gob.pe)  
 WEB: [www.indecopi.gob.pe](http://www.indecopi.gob.pe)



## Certificado de Calibración

**LM - C – 051 – 2015**

Consistente con las capacidades de medida y  
 Calibración (CMC – MRA)

Laboratorio de Masas

Página 2 de 4

### Método de Calibración

La calibración fue ejecutada mediante comparación con los patrones de referencia del laboratorio de calibración según el método de sustitución con corrección del empuje del aire.

### Lugar de Calibración

Laboratorio de Masas  
 Calle de la Prosa 104, San Borja - Lima

### Condiciones Ambientales

	INICIAL	FINAL
Temperatura	21,27 °C	21,25 °C
Humedad Relativa	51,9 %	51,9 %
Presión Atmosférica	994 mbar	994 mbar

### Patrones de referencia

Trazabilidad	Patrón utilizado	Certificado de calibración
Patrones de referencia del Centro Español de Metrología	PESAS (Clase de exactitud E1)	140260001/M1

### Observaciones

Con fines de identificación se ha colocado una etiqueta autoadhesiva de color verde INDECOPI-SNM.  
 Se ha considerado para la determinación de la masa una densidad : 7 950 kg/m<sup>3</sup>.  
 Manipular la pesa con cuidado y mantenerla limpia para evitar la alteración de su masa.



Laboratorio de Masas

## Certificado de Calibración

### LM - C – 051 – 2015

Consistente con las capacidades de medida y  
Calibración (CMC – MRA)

Página 3 de 4

#### Resultados de Medición

Masa convencional y error máximo permitido de conformidad con OIML R 111 - 2004 y NMP-004-2007

VALOR NOMINAL	IDENTIF.	MASA CONVENCIONAL	INCERTIDUMBRE	FORMA	MATERIAL	ERROR MAXIMO PERMITIDO F2
1 g	--	1 g + 0,03 mg	0,10 mg	CILINDRICA CON BOTON	ACERO INOXIDABLE	0,3 mg

**NOTA :** La caja que contiene a la pesa está identificada con el código: PEN-PES-04  
Identificación de SNM: W 617



## Certificado de Calibración

### LM - C – 051 – 2015

Consistente con las capacidades de medida y  
Calibración (CMC – MRA)

Laboratorio de Masas

Página 4 de 4

#### Incertidumbre

La incertidumbre reportada en el presente certificado es la incertidumbre expandida de medición que resulta de multiplicar la incertidumbre estándar combinada por el factor de cobertura  $k=2$ . La incertidumbre fue determinada según la "Guía para la Expresión de la Incertidumbre en la Medición", segunda edición, julio del 2001 (Traducción al castellano efectuada por Indecopi, con autorización de ISO, de la GUM, "Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement", corrected and reprinted in 1995, equivalente a la publicación del BIPM JCGM:100 2008, GUM 1995 with minor corrections "Evaluation of Measurement Data - Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement"). La incertidumbre expandida de medición fue calculada a partir de los componentes de incertidumbre de los factores de influencia en la calibración. La incertidumbre indicada no incluye una estimación de variaciones a largo plazo. Puesto que en general no se indica covariancias, hay que sumar para combinaciones de pesas las incertidumbres según la formula:

$$u_g = \sqrt{\sum u_i^2}$$

siendo  $u_g$  la incertidumbre total y  $u_i$  las incertidumbres de las pesas empleadas

#### Recalibración

Los resultados son válidos en el momento de la calibración. Al solicitante le corresponde disponer en su momento la ejecución de una recalibración, la cual está en función del uso, conservación y mantenimiento del instrumento de medición o a reglamentaciones vigentes.

#### SERVICIO NACIONAL DE METROLOGIA - SNM

El Servicio Nacional de Metrología (SNM), creado mediante la Ley N° 23560 del 6 de enero de 1983, es un órgano de línea del INSTITUTO NACIONAL DE DEFENSA DE LA COMPETENCIA Y DE LA PROTECCIÓN DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL - INDECOPI (D.L. N° 1033 – LOF del INDECOPI) y es el ente rector de la Metrología en el Perú en el campo científico, industrial y legal.

El SNM cuenta con diversos Laboratorios Metrológicos debidamente acondicionados, instrumentos de medición de alta exactitud y personal calificado. Cuenta con un Sistema de Gestión de la Calidad basado en las Normas ISO 9001, ISO Guía 34 e ISO/IEC 17025 con lo cual se constituye en una entidad capaz de brindar un servicio integral, confiable y eficaz de aseguramiento metrológico para la industria, la ciencia y el comercio.

El SNM cuenta con la cooperación técnica de organismos metrológicos internacionales de alto prestigio tales como: el Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) de Alemania; el Centro Nacional de Metrología (CENAM) de México; el National Institute of Standards and Technology (NIST) de USA; el Centro Español de Metrología (CEM) de España; el Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI) de Argentina; el Instituto Nacional de Metrología (INMETRO) de Brasil; entre otros.

#### LABORATORIO DE MASAS DEL SERVICIO NACIONAL DE METROLOGIA

Diversos servicios del Laboratorio de Masas del SNM cuentan con el reconocimiento internacional ya que están incluidos en el Apéndice C, dentro del marco del Acuerdo de Reconocimiento Mutuo internacional (MRA) del Comité Internacional de Pesas y Medidas (CIPM) conforme puede verse en la base de datos internacional del Bureau International des Poids et Mesures BIPM en el siguiente link [http://www.indecopi.gob.pe/0/modulos/JER/JER\\_Interna.aspx?ARE=0&PFL=13&JER=1431](http://www.indecopi.gob.pe/0/modulos/JER/JER_Interna.aspx?ARE=0&PFL=13&JER=1431). Concordantemente todos estos servicios tienen su Sistema de Calidad aprobado por el Quality System Task Force (QSTF) que es el grupo encargado de evaluar los Sistemas de Calidad de los Institutos Nacionales de Metrología INMs del Sistema Interamericano de Metrología (SIM).





## Certificado de Calibración LM - C - 052 - 2015

Consistente con las capacidades de medida y  
Calibración (CMC – MRA)

Laboratorio de Masas

Página 1 de 4

Expediente **80495**

Solicitante



Dirección



Patrón de Medición **PESA**

Valor Nominal **10 g**

Clase de Exactitud **F2**

Material **ACERO INOXIDABLE**

Marca **METTLER TOLEDO**

Procedencia **NO INDICA**

Número de Serie **15983**

Cantidad **1**

Fecha de Calibración **2015-01-20**

Este certificado de calibración documenta la trazabilidad a los patrones nacionales, que realizan las unidades de medida de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI)

Este certificado es consistente con las capacidades que se incluyen en el Apéndice C del MRA elaborado por el CIPM. En el marco del MRA, todos los institutos participantes reconocen entre sí la validez de sus certificados de calibración y medición para las magnitudes, alcances e incertidumbres de medición especificados en el Apéndice C (para más detalles ver <http://www.bipm.org>).

*This certificate is consistent with the capabilities that are included in Appendix C of the MRA drawn up by the CIPM. Under the MRA, all participating institutes recognize the validity of each other's calibration and measurement certificates for the quantities, ranges and measurement uncertainties specified in Appendix C (for details see <http://www.bipm.org>).*

Este certificado de calibración sólo puede ser difundido completamente y sin modificaciones. Los extractos o modificaciones requieren la autorización del Servicio Nacional de Metrología.

Certificados sin firma y sello carecen de validez.

Fecha

Responsable del Area de Mecánica

Responsable del laboratorio



2015-01-20

ALDO QUIROGA ROJAS

LUZ MARINA CORI ALMONTE



Laboratorio de Masas

## Certificado de Calibración

**LM - C – 052 – 2015**

Consistente con las capacidades de medida y  
Calibración (CMC – MRA)

Página 2 de 4

### Método de Calibración

La calibración fue ejecutada mediante comparación con los patrones de referencia del laboratorio de calibración según el método de sustitución con corrección del empuje del aire.

### Lugar de Calibración

Laboratorio de Masas  
Calle de la Prosa 104, San Borja - Lima

### Condiciones Ambientales

	INICIAL	FINAL
Temperatura	21,25 °C	21,40 °C
Humedad Relativa	51,9 %	51,7 %
Presión Atmosférica	994 mbar	994 mbar

### Patrones de referencia

Trazabilidad	Patrón utilizado	Certificado de calibración
Patrones de referencia del Centro Español de Metrología	PESAS (Clase de exactitud E1)	140260001/M1

### Observaciones

Con fines de identificación se ha colocado una etiqueta autoadhesiva de color verde INDECOPI-SNM.  
Se ha considerado para la determinación de la masa una densidad : 7 950 kg/m<sup>3</sup>.  
Manipular la pesa con cuidado y mantenerla limpia para evitar la alteración de su masa.





Laboratorio de Masas

## Certificado de Calibración

### LM - C – 052 – 2015

Consistente con las capacidades de medida y  
Calibración (CMC – MRA)

Página 3 de 4

#### Resultados de Medición

Masa convencional y error máximo permitido de conformidad con OIML R 111 - 2004 y NMP-004-2007

VALOR NOMINAL	IDENTIF.	MASA CONVENCIONAL	INCERTIDUMBRE	FORMA	MATERIAL	ERROR MAXIMO PERMITIDO F2
10 g	--	10 g + 0,14 mg	0,20 mg	CILINDRICA CON BOTON	ACERO INOXIDABLE	0,6 mg

**NOTA :** La caja que contiene a la pesa está identificada con el código: PEN-PES-05  
Identificación de SNM: W 618



## Certificado de Calibración

**LM - C – 052 – 2015**

Consistente con las capacidades de medida y  
Calibración (CMC – MRA)

**Laboratorio de Masas**

Página 4 de 4

### Incertidumbre

La incertidumbre reportada en el presente certificado es la incertidumbre expandida de medición que resulta de multiplicar la incertidumbre estándar combinada por el factor de cobertura  $k=2$ . La incertidumbre fue determinada según la "Guía para la Expresión de la Incertidumbre en la Medición", segunda edición, julio del 2001 (Traducción al castellano efectuada por Indecopi, con autorización de ISO, de la GUM, "Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement", corrected and reprinted in 1995, equivalente a la publicación del BIPM JCGM:100 2008, GUM 1995 with minor corrections "Evaluation of Measurement Data - Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement"). La incertidumbre expandida de medición fue calculada a partir de los componentes de incertidumbre de los factores de influencia en la calibración. La incertidumbre indicada no incluye una estimación de variaciones a largo plazo. Puesto que en general no se indica covariancias, hay que sumar para combinaciones de pesas las incertidumbres según la formula:

$$u_g = \sqrt{\sum u_i^2}$$

siendo  $u_g$  la incertidumbre total y  $u_i$  las incertidumbres de las pesas empleadas.

### Recalibración

Los resultados son válidos en el momento de la calibración. Al solicitante le corresponde disponer en su momento la ejecución de una recalibración, la cual está en función del uso, conservación y mantenimiento del instrumento de medición o a reglamentaciones vigentes.

### SERVICIO NACIONAL DE METROLOGIA - SNM

El Servicio Nacional de Metrología (SNM), creado mediante la Ley N° 23560 del 6 de enero de 1983, es un órgano de línea del INSTITUTO NACIONAL DE DEFENSA DE LA COMPETENCIA Y DE LA PROTECCIÓN DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL - INDECOPI (D.L. N° 1033 – LOF del INDECOPI) y es el ente rector de la Metrología en el Perú en el campo científico, industrial y legal.

El SNM cuenta con diversos Laboratorios Metrológicos debidamente acondicionados, instrumentos de medición de alta exactitud y personal calificado. Cuenta con un Sistema de Gestión de la Calidad basado en las Normas ISO 9001, ISO Guía 34 e ISO/IEC 17025 con lo cual se constituye en una entidad capaz de brindar un servicio integral, confiable y eficaz de aseguramiento metrológico para la industria, la ciencia y el comercio.

El SNM cuenta con la cooperación técnica de organismos metrológicos internacionales de alto prestigio tales como: el Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) de Alemania; el Centro Nacional de Metrología (CENAM) de México; el National Institute of Standards and Technology (NIST) de USA; el Centro Español de Metrología (CEM) de España; el Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI) de Argentina; el Instituto Nacional de Metrología (INMETRO) de Brasil; entre otros.

### LABORATORIO DE MASAS DEL SERVICIO NACIONAL DE METROLOGIA

Diversos servicios del Laboratorio de Masas del SNM cuentan con el reconocimiento internacional ya que están incluidos en el Apéndice C, dentro del marco del Acuerdo de Reconocimiento Mutuo internacional (MRA) del Comité Internacional de Pesas y Medidas (CIPM) conforme puede verse en la base de datos internacional del Bureau International des Poids et Mesures BIPM en el siguiente link [http://www.indecopi.gob.pe/0/modulos/JER/JER\\_Interna.aspx?ARE=0&PFL=13&JER=1431](http://www.indecopi.gob.pe/0/modulos/JER/JER_Interna.aspx?ARE=0&PFL=13&JER=1431). Concordantemente todos estos servicios tienen su Sistema de Calidad aprobado por el Quality System Task Force (QSTF) que es el grupo encargado de evaluar los Sistemas de Calidad de los Institutos Nacionales de Metrología INMs del Sistema Interamericano de Metrología (SIM).



## Certificado de Calibración LM - C - 053 - 2015

Consistente con las capacidades de medida y  
Calibración (CMC – MRA)

Laboratorio de Masas

Página 1 de 4

Expediente	80495
Solicitante	
Dirección	
Patrón de Medición	PESA
Valor Nominal	100 g
Clase de Exactitud	F1
Material	ACERO INOXIDABLE
Marca	METTLER TOLEDO
Procedencia	NO INDICA
Número de Serie	15866
Cantidad	1
Fecha de Calibración	2015-01-20




Este certificado de calibración documenta la trazabilidad a los patrones nacionales, que realizan las unidades de medida de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI)

Este certificado es consistente con las capacidades que se incluyen en el Apéndice C del MRA elaborado por el CIPM. En el marco del MRA, todos los institutos participantes reconocen entre sí la validez de sus certificados de calibración y medición para las magnitudes, alcances e incertidumbres de medición especificados en el Apéndice C (para más detalles ver <http://www.bipm.org>).

*This certificate is consistent with the capabilities that are included in Appendix C of the MRA drawn up by the CIPM. Under the MRA, all participating institutes recognize the validity of each other's calibration and measurement certificates for the quantities, ranges and measurement uncertainties specified in Appendix C (for details see <http://www.bipm.org>).*

Este certificado de calibración sólo puede ser difundido completamente y sin modificaciones. Los extractos o modificaciones requieren la autorización del Servicio Nacional de Metrología.

Certificados sin firma y sello carecen de validez.

Fecha	Responsable del Area de Mecánica	Responsable del laboratorio
	 ALDO QUIROGA ROJAS	 LUZ MARINA CORI ALMONTE
2015-01-20		



Laboratorio de Masas

## Certificado de Calibración

**LM - C – 053 – 2015**

Consistente con las capacidades de medida y  
 Calibración (CMC – MRA)

Página 2 de 4

### Método de Calibración

La calibración fue ejecutada mediante comparación con los patrones de referencia del laboratorio de calibración según el método de sustitución con corrección del empuje del aire.

### Lugar de Calibración

Laboratorio de Masas  
 Calle de la Prosa 104, San Borja - Lima

### Condiciones Ambientales

	INICIAL	FINAL
Temperatura	21,40 °C	21,43 °C
Humedad Relativa	51,7 %	51,2 %
Presión Atmosférica	994 mbar	994 mbar

### Patrones de referencia

Trazabilidad	Patrón utilizado	Certificado de calibración
Patrones de referencia del Centro Español de Metrología	PESAS (Clase de exactitud E1)	140260001/M1

### Observaciones

Con fines de identificación se ha colocado una etiqueta autoadhesiva de color verde INDECOPI-SNM.  
 Se ha considerado para la determinación de la masa una densidad : 7 950 kg/m<sup>3</sup>.  
 Manipular la pesa con cuidado y mantenerla limpia para evitar la alteración de su masa.



Laboratorio de Masas

## Certificado de Calibración

### LM - C – 053 – 2015

Consistente con las capacidades de medida y  
Calibración (CMC – MRA)

Página 3 de 4

#### Resultados de Medición

Masa convencional y error máximo permitido de conformidad con OIML R 111 - 2004 y NMP-004-2007

VALOR NOMINAL	IDENTIF.	MASA CONVENCIONAL	INCERTIDUMBRE	FORMA	MATERIAL	ERROR MAXIMO PERMITIDO F1
100 g	--	100 g - 0,11 mg	0,16 mg	CILINDRICA CON BOTON	ACERO INOXIDABLE	0,5 mg

**NOTA :** La caja que contiene a la pesa está identificada con el código: PEN-PES-06  
Identificación de SNM: W 619



## Certificado de Calibración

### LM - C – 053 – 2015

Consistente con las capacidades de medida y  
Calibración (CMC – MRA)

Laboratorio de Masas

Página 4 de 4

#### Incertidumbre

La incertidumbre reportada en el presente certificado es la incertidumbre expandida de medición que resulta de multiplicar la incertidumbre estándar combinada por el factor de cobertura  $k=2$ . La incertidumbre fue determinada según la "Guía para la Expresión de la Incertidumbre en la Medición", segunda edición, julio del 2001 (Traducción al castellano efectuada por Indecopi, con autorización de ISO, de la GUM, "Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement", corrected and reprinted in 1995, equivalente a la publicación del BIPM JCGM:100 2008, GUM 1995 with minor corrections "Evaluation of Measurement Data - Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement"). La incertidumbre expandida de medición fue calculada a partir de los componentes de incertidumbre de los factores de influencia en la calibración. La incertidumbre indicada no incluye una estimación de variaciones a largo plazo. Puesto que en general no se indica covariancias, hay que sumar para combinaciones de pesas las incertidumbres según la formula:

$$u_g = \sqrt{\sum u_i^2}$$

siendo  $u_g$  la incertidumbre total y  $u_i$  las incertidumbres de las pesas empleadas.

#### Recalibración

Los resultados son válidos en el momento de la calibración. Al solicitante le corresponde disponer en su momento la ejecución de una recalibración, la cual está en función del uso, conservación y mantenimiento del instrumento de medición o a reglamentaciones vigentes.

#### SERVICIO NACIONAL DE METROLOGIA - SNM

El Servicio Nacional de Metrología (SNM), creado mediante la Ley N° 23560 del 6 de enero de 1983, es un órgano de línea del INSTITUTO NACIONAL DE DEFENSA DE LA COMPETENCIA Y DE LA PROTECCIÓN DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL - INDECOPI (D.L. N° 1033 – LOF del INDECOPI) y es el ente rector de la Metrología en el Perú en el campo científico, industrial y legal.

El SNM cuenta con diversos Laboratorios Metrológicos debidamente acondicionados, instrumentos de medición de alta exactitud y personal calificado. Cuenta con un Sistema de Gestión de la Calidad basado en las Normas ISO 9001, ISO Guía 34 e ISO/IEC 17025 con lo cual se constituye en una entidad capaz de brindar un servicio integral, confiable y eficaz de aseguramiento metrológico para la industria, la ciencia y el comercio.

El SNM cuenta con la cooperación técnica de organismos metrológicos internacionales de alto prestigio tales como: el Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) de Alemania; el Centro Nacional de Metrología (CENAM) de México; el National Institute of Standards and Technology (NIST) de USA; el Centro Español de Metrología (CEM) de España; el Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI) de Argentina; el Instituto Nacional de Metrología (INMETRO) de Brasil; entre otros.

#### LABORATORIO DE MASAS DEL SERVICIO NACIONAL DE METROLOGIA

Diversos servicios del Laboratorio de Masas del SNM cuentan con el reconocimiento internacional ya que están incluidos en el Apéndice C, dentro del marco del Acuerdo de Reconocimiento Mutuo internacional (MRA) del Comité Internacional de Pesas y Medidas (CIPM) conforme puede verse en la base de datos internacional del Bureau International des Poids et Mesures BIPM en el siguiente link [http://www.indecopi.gob.pe/0/modulos/JER/JER\\_Interna.aspx?ARE=0&PFL=13&JER=1431](http://www.indecopi.gob.pe/0/modulos/JER/JER_Interna.aspx?ARE=0&PFL=13&JER=1431). Concordantemente todos estos servicios tienen su Sistema de Calidad aprobado por el Quality System Task Force (QSTF) que es el grupo encargado de evaluar los Sistemas de Calidad de los Institutos Nacionales de Metrología INMs del Sistema Interamericano de Metrología (SIM).

**ANEXO 2. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS  
DE LOS FRASCOS DE VIDRIO UTILIZADOS.**



DEPARTAMENTO: CONTROL DE CALIDAD  
SECCIÓN: CONTROL MATERIAL DE EMPAQUE

### ESPECIFICACIONES DEL MATERIAL DE ENVASE

MATERIAL:		<b>FRASCO DE VIDRIO ÁMBAR</b>			
1.- DESCRIPCIÓN: Frasco de vidrio de forma cilíndrica, ámbar de boca N° 28.					
2.- USO: (+) Envase inmediato para suspensiones orales.					
3.- DIMENSIONES: (+)					
		PRESENTACIONES			
		60 mL	120 mL	150 mL	180 mL
Altura total	:	92.50 - 93.50	113.50 - 117.50	129.00 - 130.00	130.00 - 133.00 mm
Diámetro de cuerpo	:	43.40 - 44.00	48.20 - 52.00	53.50 - 54.50	57.60 - 58.40 mm
Diámetro de rosca	:	26.60 - 27.40	26.75 - 27.40	26.60 - 27.40	26.60 - 27.40 mm
Diámetro de boca (raíz)	:	24.60 - 25.00	24.55 - 25.30	24.60 - 25.00	24.60 - 25.00 mm
Altura de orificio al anillo	:	15.00 - 16.00	15.00 - 16.00	15.00 - 16.00	15.00 - 16.00 mm
Diámetro de banda	:	27.60 - 28.00	27.35 - 28.00	27.60 - 28.00	27.60 - 28.00 mm
Volumen útil	:	60	120	150	180 mL
Peso Promedio	:	81.00 - 95.00	80.00 - 120.00	150.00 - 170.00	150.00 - 170.00 g
4.- ACABADO / COLOR / MATERIAL: (+)					
4.1 Acabado	:	Presentación impecable, superficie lisa, sin burbujas, rajaduras, quifados, ni partículas de vidrio adheridas en su interior (incrustaciones).			
4.2 Color	:	Ámbar.			
4.3 Material	:	Vidrio Tipo III de Cal Sodada.			
5.- ENSAYOS FUNCIONALES: (+)					
5.1 Funcionalidad:	:	- Prueba en máquina: Se ajusta a los requerimientos de la máquina. - Presenta acople perfecto a las tapas de aluminio Pilfer N° 28.			
5.2 Hermeticidad:	:	No debe presentar FILTRACIÓN. <u>Nota:</u> Se realizan a los frascos provenientes de la prueba en máquina.			
5.3 Prueba de Templado de Vidrio:	:	- Prueba de Choque entre frascos: No deben romperse, ni rajarse. - Prueba de Caída: No deben romperse, ni rajarse.			
5.4 Volumen Útil:	:	Se ajusta a la capacidad del frasco, según presentación.			
6.- ENSAYOS FISICOQUÍMICOS: (*)					
6.1 Resistencia hidrolítica: (*)	:				
6.1.1 Prueba de vidrio granulado:	:	Máximo 0.85 mL de ácido clorhídrico 0.02 M.			
6.1.2 Prueba de vidrio superficial:	:	Máximo 4.80 mL de ácido clorhídrico 0.01 M por cada 50 mL de muestra.			
6.2 Choque térmico	:	No presenta rajaduras al cambio de temperatura.			
7.- EMBALAJE y ALMACENAJE: (+)					
7.1 Embalaje:	:				
Envase inmediato:	:	Bandejas de cartón corrugado.			
Envase mediano:	:	Lámina termosellada transparente, correctamente identificada.			
7.2 Almacenaje:	:	Almacenar a temperatura ambiente.			
Edición N°:	01	Fecha de emisión:	2013-07-06	Reemplaza a:	Ed. N° 00 (2012-12-07)
Elaborado por:				V°B° Jefe de Control de Calidad	
					



## 8.- CLASIFICACIÓN DE DEFECTOS: (+)

CRÍTICOS (AQL: 0.40 %)

- Dimensiones fuera de especificaciones que invaliden su funcionalidad.
- Color y tipo de material diferente a lo solicitado.
- Análisis Físicoquímicos fuera de especificaciones.
- Análisis Funcionales fuera de especificaciones.
- Presencia de mezcla (&).
- Presencia de burbujas, picos, filamentos, rajaduras.
- Partículas removibles en la parte interna y externa del frasco (polvo, suciedad, etc.).
- Partículas no removibles (puntos negros, etc.).

MAYORES (AQL: 1.5 %)

- Frascos con pequeñas deformidades en el cuerpo, que no afecte su funcionalidad.

MENORES (AQL: 4.0 %)

- Ligeros defectos de apariencia que no afecte su funcionalidad.

Note: (&) En caso de mezcla basta con la presencia de una sola unidad diferente a lo solicitado para proceder con el rechazo del ingreso total.

## 9.- OBSERVACIONES:

- Los análisis físicoquímicos y funcionales están sujetos a evaluaciones periódicas.
- Se evaluará según el instructivo ICME-P009 vigente: "Análisis de Frascos de Vidrio".

## 10.- NORMA TÉCNICA:

- USP vigente (\*)

## 11.- NORMA TÉCNICA ESPECÍFICA:

- Propia (+)